

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

THIS PAGE BLANK (USPTO)



(19)

Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets



(11)

EP 0 915 087 A2

(12)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

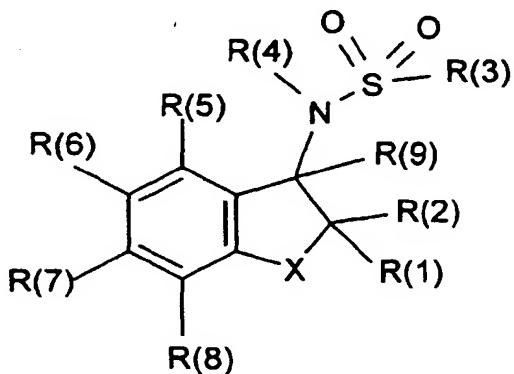
- (43) Veröffentlichungstag:
12.05.1999 Patentblatt 1999/19
- (21) Anmeldenummer: 98120913.3
- (22) Anmeldetag: 04.11.1998

(51) Int. Cl. 6: C07C 311/07, C07D 333/66,
C07D 213/42, A61K 31/18,
A61K 31/38, A61K 31/44

- (84) Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU
MC NL PT SE
Benannte Erstreckungsstaaten:
AL LT LV MK RO SI
- (30) Priorität: 10.11.1997 DE 19749453
- (71) Anmelder:
Hoechst Marion Roussel Deutschland GmbH
65929 Frankfurt am Main (DE)

- (72) Erfinder:
- Brendel, Joachim Dr.
61118 Bad Vilbel (DE)
 - Gerlach, Uwe Dr.
65795 Hattersheim (DE)
 - Lang, Hans Jochen Dr.
65719 Hofheim (DE)
 - Weidmann, Klaus Dr.
61476 Kronberg (DE)

- (54) Sulfonamid-substituierte anellierte 5-Ring-Verbindungen, ihre Verwendung als Medikament sowie sie enthaltende pharmazeutische Zubereitungen
- (57) Verbindungen der Formel I



mit den in den Ansprüchen angegebenen Bedeutungen der Substituenten sind hervorragend wirksame Substanzen zum Herstellen von Medikamenten zur Prophylaxe und zur Therapie von Herz-Kreislauferkrankungen, insbesondere Arrhythmien, zur Behandlung von Ulcera des Magen-Darm-Bereichs oder zur Behandlung von Durchfallerkrankungen.

EP 0 915 087 A2

Beschreibung

[0001] Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I,

5

10

15

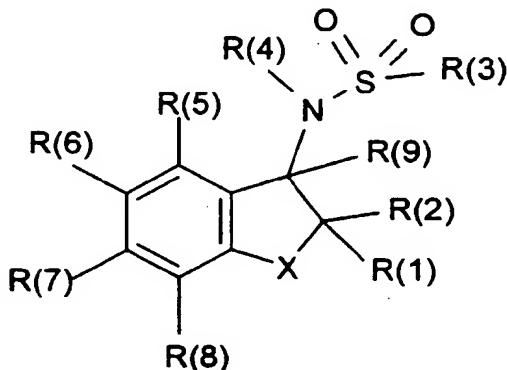
20

worin R(1), R(2), R(3), R(4), R(5), R(6), R(7), R(8), R(9) und X die im folgenden angegebenen Bedeutungen haben, ihre Herstellung und ihre Verwendung, insbesondere in Arzneimitteln. Die Verbindungen beeinflussen den durch cyclisches Adenosinmonophosphat (cAMP) geöffneten Kaliumkanal bzw. den I_{Ks} -Kanal und eignen sich in hervorragender Weise als Arzneimittelwirkstoffe, beispielsweise zur Prophylaxe und Therapie von Herz-Kreislauferkrankungen, ins-

25 besondere Arrhythmien, zur Behandlung von Ulcera des Magen-Darm-Bereichs oder zur Behandlung von Durchfallerkrankungen.

[0002] In der Arzneimittelchemie wurde in den letzten Jahren die Klasse der 4-Acylaminochroman-Derivate intensiv bearbeitet. Prominentester Vertreter dieser Klasse ist das Cromakalim der Formel A (J. Med. Chem. 1986, 29, 2194).

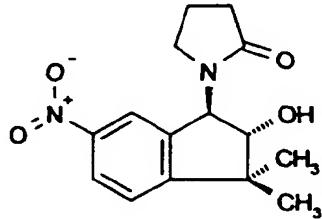
Daneben wurden aber auch homologe Verbindungen, wie das durch Ringverengung des Pyranrings abgeleitete Indan 30 B (J. Med. Chem. 1991, 34, 919), synthetisiert und untersucht.



35

40

A



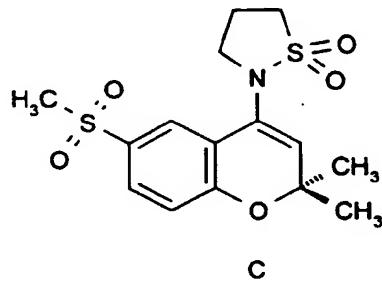
B

[0003] Bei Cromakalim und anderen verwandten 4-Acylaminochroman- bzw. 1-Acylaminoindan-Derivaten handelt es sich um Verbindungen mit relaxierender Wirkung auf glattmuskuläre Organe, so daß sie zur Senkung des erhöhten Blutdruckes infolge Gefäßmuskelrelaxation und in der Behandlung des Asthmas infolge der Relaxation der glatten Muskulatur der Atemwege verwendet werden können. All diesen Präparaten ist gemeinsam, daß sie auf zellulärer Ebene beispielsweise von glatten Muskelzellen wirken und dort zu einer Öffnung bestimmter ATP-sensitiver K^+ -Kanäle führen. Der durch den Austritt von K^+ -Ionen induzierte Anstieg von negativer Ladung in der Zelle (Hyperpolarisation) wirkt über Sekundärmechanismen der Erhöhung der intrazellulären Ca^{2+} -Konzentration und damit einer Zellaktivierung entgegen, die z. B. zu einer Muskelkontraktion führt.

[0004] Von diesen Acylamino-Derivaten unterscheiden sich die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I strukturell unter anderem durch den Ersatz der Acylaminogruppe durch ein Sulfonylaminofunktional. Während Cromakalim (Formel A) und analoge Acylaminoverbindungen (z.B. Verbindung B) als Öffner ATP-sensitiver K^+ -Kanäle wirken, zeigen die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I mit der Sulfonylaminostruktur jedoch keine öffnende Wirkung auf diesen K^+ (ATP)-Kanal, sondern überraschenderweise eine starke und spezifische blockierende (schließende) Wir-

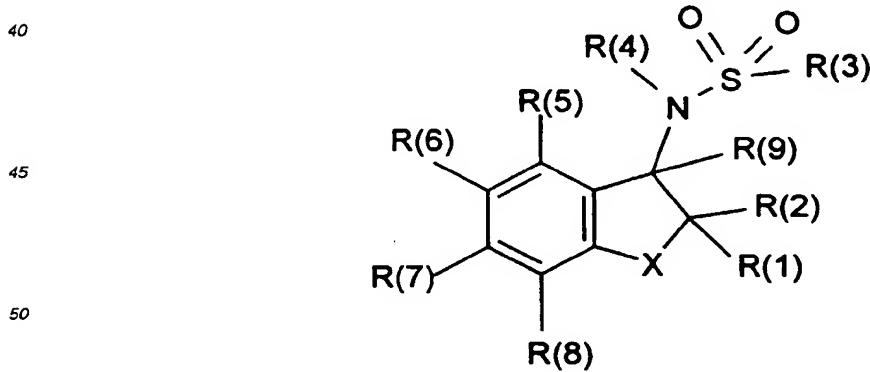
kung auf einen K⁺-Kanal, der durch cyclisches Adenosinmonophosphat (cAMP) geöffnet wird und sich grundlegend vom erwähnten K⁺(ATP)-Kanal unterscheidet. Neuere Untersuchungen zeigen, daß dieser an Dickdarmgewebe identifizierte K⁺(cAMP)-Kanal sehr ähnlich, vielleicht sogar identisch, mit dem am Herzmuskel identifizierten I_{Ks}-Kanal ist. In der Tat konnte für die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I eine starke blockierende Wirkung auf den I_{Ks}-Kanal in Meerschweinchen-Cardiomyozyten wie auch auf den in Xenopus-Oozyten exprimierten I_{sK}-Kanal gezeigt werden. Infolge dieser Blockierung des K⁺(cAMP)-Kanals bzw. des I_{Ks}-Kanals entwickeln die erfindungsgemäßen Verbindungen im lebenden Organismus pharmakologische Wirkungen von hoher therapeutischer Wertbarkeit.

[0005] Neben den oben genannten Cromakalim- bzw. Acylaminochroman-Derivaten werden in der Literatur auch Verbindungen mit 4-Sulfonylaminochroman-Struktur beschrieben, die sich aber sowohl in der Struktur als auch in der biologischen Wirkung deutlich von den erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I unterscheiden. So werden in der EP-A-315 009 Chromanderivate mit 4-Phenylsulfonylaminostruktur beschrieben, die sich durch antithrombotische und antiallergische Eigenschaften auszeichnen. In der EP-A-389 861 und der JP 01294677 werden 3-Hydroxychroman- bzw. Chromen-Derivate mit einer cyclischen 4-Sulfonylaminogruppe beschrieben (z.B. Verbindung C), die über eine Aktivierung des K⁺(ATP)-Kanals als Antihypertensiva wirken sollen. In der EP-A-370 901 werden 3-Hydroxychroman- bzw. Chromen-Derivate mit einer 4-Sulfonylaminogruppe, wobei die restliche Valenz des N-Atoms ein Wasserstoffatom trägt, beschrieben, die über ZNS-Wirkungen verfügen. Weitere 4-Sulfonylaminochroman-Derivate werden in Bioorg. Med. Chem. Lett. 4 (1994), 769 - 773: "N-sulfonamides of benzopyran-related potassium channel openers: conversion of glyburide insensitive smooth muscle relaxants to potent smooth muscle contractors" sowie in FEBS Letters 396 (1996), 271-275: "Specific blockade of slowly activating I_{sK} channels by chromanols ..." und Pflügers Arch. - Eur. J. Physiol. 429 (1995), 517-530: "A new class of inhibitors of cAMP-mediated Cl⁻ secretion in rabbit colon, acting by the reduction of cAMP-activated K⁺ conductance" beschrieben.



35

[0006] Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I,



55 worin bedeuten:

R(1) und R(2)

EP 0 915 087 A2

unabhängig voneinander Wasserstoff, CF₃, Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen;

oder

R(2) und R(9)

5

gemeinsam eine Bindung;

oder R(2)

10

-OR(10a), wenn X -CR(22)R(23)- bedeutet;

R(10a) Wasserstoff, Acetyl oder Alkyl mit 1, 2 oder 3 C-Atomen;

R(3) R(10b)-C_nH_{2n}-NR(11)- oder R(10b)-C_nH_{2n}-.

15

wobei eine CH₂-Gruppe in den Gruppen C_nH_{2n} ersetzt sein kann durch -O-, -CO-, -S-, -SO-, SO₂- oder -NR(12a)-;

R(12a) Wasserstoff, Methyl oder Ethyl;

R(10b) Methyl, Cycloalkyl mit 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen, CF₃, C₂F₅ oder C₃F₇;

n Null, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 oder 10;

20

R(11) Wasserstoff oder Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen;

oder

R(10b) und R(11)

gemeinsam eine Bindung, sofern n größer als 2 ist;

25

oder

R(3) gemeinsam mit R(4)

30

eine Alkylenkette mit 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen,

wobei eine CH₂-Gruppe der Alkylenkette durch -O-, -CO-, -S-, -SO-, -SO₂- oder -NR(12a)- ersetzt sein kann;

R(12a) Wasserstoff, Methyl oder Ethyl;

35

R(4) R(13)-C_rH_{2r},

wobei eine CH₂-Gruppe der Gruppe C_rH_{2r} ersetzt sein kann durch -O-, -CH=CH-, -C≡C-, -CO-, -CO-O-, -O-CO-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR(14)- oder -CONR(14)-;

R(14) Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2 oder 3 C-Atomen,

40

-C_yH_{2y}-OR(12b), -C_yH_{2y}-NR(12b)₂;

R(12b) Wasserstoff, Methyl oder Ethyl;

y 2 oder 3;

45

R(13) CH₃, CF₃, C₂F₅, C₃F₇, Cycloalkyl mit 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen, -NR(15)R(16), -CONR(15)R(16), -OR(17), -COOR(17), Phenyl oder ein N-haltiger Heterocyclopus mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9 C-Atomen,

wobei Phenyl und der N-haltige Heterocyclopus unsubstituiert sind oder substituiert mit 1 oder 2 Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, CF₃, NO₂, CN, NH₂, OH, Methyl, Ethyl, Methoxy, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;

R(15) und R(16)

unabhängig voneinander Wasserstoff oder Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen;

55

oder

R(15) und R(16)

gemeinsam eine Kette von 4 oder 5 Methylengruppen, von denen eine CH₂-Gruppe durch -O-, -S-, -

NH-, -N(CH₃)- oder -N(Benzyl)- ersetzt sein kann;

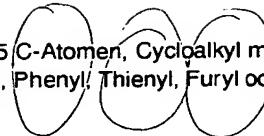
R(17) Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2 oder 3 C-Atomen, -C_zH_{2z}OR(12c);

5 R(12c) Wasserstoff, Methyl oder Ethyl;
z 2 oder 3;

r Null, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 oder 20;

10 R(5), R(6), R(7) und R(8)

unabhängig voneinander Wasserstoff, F, Cl, Br, I, Alkyl mit 1, 2, 3, 4 oder 5 C-Atomen, Cycloalkyl mit 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen, -CN, -CF₃, -C₂F₅, -C₃F₇, -N₃, -NO₂, -Y-C₅H_{2s}-R(18), Phenyl, Thienyl, Furyl oder ein N-haltiger Heterocyclus mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9 C-Atomen,



15 wobei Phenyl, Thienyl, Furyl und der N-haltige Heterocyclus unsubstituiert sind oder substituiert mit 1 oder 2 Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, CF₃, NO₂, CN, NH₂, OH, Methyl, Ethyl, Methoxy, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;

20 Y -O-, -CO-, -CO-O-, -O-CO-, -S-, -SO-, -SO₂-, -O-SO₂-, -SO₂NR(10c)-oder -CONR(10c)-, wobei die Verknüpfung mit dem Grundgerüst jeweils über das links stehende Atom erfolgt;

R(10c) Wasserstoff oder Alkyl mit 1, 2 oder 3 C-Atomen;

25 s Null, 1, 2, 3, 4, 5 oder 6;

R(18) Wasserstoff, Methyl, CF₃, C₂F₅, C₃F₇, Cycloalkyl mit 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen, -OR(21), -COOR(21), -NR(15a)R(16a), - CONR(15a)R(16a), Phenyl oder ein N-haltiger Heterocyclus mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9 C-Atomen,

30 wobei Phenyl und der N-haltige Heterocyclus unsubstituiert sind oder substituiert mit 1 oder 2 Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, CF₃, NO₂, CN, NH₂, OH, Methyl, Ethyl, Methoxy, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;

R(15a) und R(16a)

35 unabhängig voneinander Wasserstoff oder Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen;

oder

R(15a) und R(16a)

40 gemeinsam eine Kette von 4 oder 5 Methylengruppen, von denen eine CH₂-Gruppe durch -O-, -S-, -NH-, -N(CH₃)- oder -N(Benzyl)- ersetzt sein kann;

R(21) Wasserstoff oder Alkyl mit 1, 2 oder 3 C-Atomen;

45 R(9) Wasserstoff oder gemeinsam mit R(2) eine Bindung;

X -CR(22)R(23)-, -O-, -NR(24)-, -S-, -SO-, -SO₂-,

R(22) und R(23)

50 unabhängig voneinander Wasserstoff, CF₃, Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen;

R(24) Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen oder Phenyl,

55 das unsubstituiert ist oder substituiert mit 1 oder 2 Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, CF₃, NO₂, CN, NH₂, OH, Methyl, Ethyl, Methoxy, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;

sowie ihre physiologisch verträglichen Salze.

[0007] Bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin bedeuten:

- 5 R(1) Wasserstoff;
R(2) Wasserstoff oder -OR(10a);
R(10a) Wasserstoff, Acetyl oder Alkyl mit 1, 2 oder 3 C-Atomen;
- 10 oder
R(2) und R(9)
gemeinsam eine Bindung;
- 15 R(3) R(10b)-C_nH_{2n}-NR(11)- oder R(10b)-C_nH_{2n}-,
wobei eine CH₂-Gruppe in den Gruppen C_nH_{2n} ersetzt sein kann durch -O-, -CO-, -S-, -SO-, SO₂- oder -NR(12a)-;
R(12a) Wasserstoff, Methyl oder Ethyl;
- 20 R(10b) Methyl, Cycloalkyl mit 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen, CF₃, C₂F₅ oder C₃F₇;
n Null, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 oder 10;
R(11) Wasserstoff oder Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen;
oder
R(10b) und R(11)
- 25 gemeinsam eine Bindung, sofern n größer als 2 ist;
oder
R(3) gemeinsam mit R(4)
- 30 eine Alkylenkette mit 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen,
wobei eine CH₂-Gruppe der Alkylenkette durch -O-, -CO-, -S-, -SO-, -SO₂- oder -NR(12a)- ersetzt sein kann;
R(12a) Wasserstoff, Methyl oder Ethyl;
- 35 R(4) R(13)-C_rH_{2r},
wobei eine CH₂-Gruppe der Gruppe C_rH_{2r} ersetzt sein kann durch -O-, -CH=CH-, -C=C-, -CO-, -CO-O-, -O-CO-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR(14)- oder -CONR(14)-;
R(14) Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2 oder 3 C-Atomen,
- 40 -C_yH_{2y}-OR(12b), -C_yH_{2y}-NR(12b)₂;
R(12b) Wasserstoff, Methyl oder Ethyl;
y 2 oder 3;
R(13) CH₃, CF₃, C₂F₅, C₃F₇, Cycloalkyl mit 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen, -NR(15)R(16), -CONR(15)R(16), -OR(17), -COOR(17), Phenyl oder ein N-haltiger Heterocyclus mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9 C-Atomen,
- 45 wobei Phenyl und der N-haltige Heterocyclus unsubstituiert sind oder substituiert mit 1 oder 2 Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, CF₃, NO₂, CN, NH₂, OH, Methyl, Ethyl, Methoxy, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;
- 50 R(15) und R(16)
unabhängig voneinander Wasserstoff oder Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen;
- 55 oder

R(15) und R(16)

gemeinsam eine Kette von 4 oder 5 Methylengruppen, von denen eine CH₂-Gruppe durch -O-, -S-, -NH-, -N(CH₃)- oder -N(Benzyl)- ersetzt sein kann;

5

R(17) Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2 oder 3 C-Atomen, -C_zH_{2z}OR(12c);

R(12c) Wasserstoff, Methyl oder Ethyl;
z 2 oder 3;

10

r Null, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 oder 20;

R(5), R(6), R(7) und R(8)

15

unabhängig voneinander Wasserstoff, F, Cl, Br, I, Alkyl mit 1, 2, 3, 4 oder 5 C-Atomen, Cycloalkyl mit 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen, -CN, -CF₃, -C₂F₅, -C₃F₇, -N₃, -NO₂, -Y-C₆H_{2z}-R(18), Phenyl, Thienyl, Furyl oder ein N-haltiger Heterocyclus mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9 C-Atomen,

20

wobei Phenyl, Thienyl, Furyl und der N-haltige Heterocyclus unsubstituiert sind oder substituiert mit 1 oder 2 Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, CF₃, NO₂, CN, NH₂, OH, Methyl, Ethyl, Methoxy, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;

Y -O-, -CO-, -CO-O-, -O-CO-, -S-, -SO-, -SO₂-, -O-SO₂-, -SO₂NR(10c) oder -CONR(10c)-, wobei die Verknüpfung mit dem Grundgerüst jeweils über das links stehende Atom erfolgt;

25

R(10c) Wasserstoff oder Alkyl mit 1, 2 oder 3 C-Atomen;

s Null, 1, 2, 3, 4, 5 oder 6;

30

R(18) Wasserstoff, Methyl, CF₃, C₂F₅, C₃F₇, Cycloalkyl mit 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen, -OR(21), -COOR(21), -NR(15a)R(16a), -CONR(15a)R(16a), Phenyl oder ein N-haltiger Heterocyclus mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9 C-Atomen,

35

wobei Phenyl und der N-haltige Heterocyclus unsubstituiert sind oder substituiert mit 1 oder 2 Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, CF₃, NO₂, CN, NH₂, OH, Methyl, Ethyl, Methoxy, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;

R(15a) und R(16a)

40

unabhängig voneinander Wasserstoff oder Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen;

oder

R(15a) und R(16a)

45

gemeinsam eine Kette von 4 oder 5 Methylengruppen, von denen eine CH₂-Gruppe durch -O-, -S-, -NH-, -N(CH₃)- oder -N(Benzyl)- ersetzt sein kann;

R(21) Wasserstoff oder Alkyl mit 1, 2 oder 3 C-Atomen;

50

R(9) Wasserstoff oder gemeinsam mit R(2) eine Bindung;

X -CR(22)R(23)-;

R(22) und R(23)

55

unabhängig voneinander Wasserstoff, CF₃, Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen;

sowie ihre physiologisch verträglichen Salze.

[0008] Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin bedeuten:

R(1) Wasserstoff;

R(2) Wasserstoff oder -OR(10a);

R(10a) Wasserstoff, Acetyl oder Alkyl mit 1, 2 oder 3 C-Atomen;

5

oder

R(2) und R(9)

gemeinsam eine Bindung;

10

R(3) R(10b)-C_nH_{2n}-;

R(10b) Methyl, Cycloalkyl mit 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, CF₃, C₂F₅ oder C₃F₇;

n Null, 1, 2, 3, 4 oder 5;

15

R(4) R(13)-C_rH_{2r},

wobei eine CH₂-Gruppe der Gruppe C_rH_{2r} ersetzt sein kann durch -O-, -CO-, -CO-O-, -O-CO-, -NR(14)- oder -CONR(14)-;

20

R(14) Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2 oder 3 C-Atomen, -C_yH_{2y}-OR(12b), -C_yH_{2y}-NR(12b)₂;

R(12b) Wasserstoff, Methyl oder Ethyl;

y 2 oder 3;

25

R(13) CH₃, CF₃, C₂F₅, C₃F₇, Cycloalkyl mit 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, -NR(15)R(16), -CONR(15)R(16), -OR(17), -COOR(17), Phenyl oder ein N-haltiger Heterocyclus mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9 C-Atomen,

30

wobei Phenyl und der N-haltige Heterocyclus unsubstituiert sind oder substituiert mit 1 oder 2 Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, CF₃, NO₂, CN, NH₂, OH, Methyl, Ethyl, Methoxy, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;

R(15) und R(16)

35

unabhängig voneinander Wasserstoff oder Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen;

oder

R(15) und R(16)

40

gemeinsam eine Kette von 4 oder 5 Methylengruppen, von denen eine CH₂-Gruppe durch -O-, -S-, -NH-, -N(CH₃)- oder -N(Benzyl)- ersetzt sein kann;

R(17) Wasserstoff oder Alkyl mit 1, 2 oder 3 C-Atomen;

45

r Null, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 oder 10;

R(5), R(6), R(7) und R(8)

50

unabhängig voneinander Wasserstoff, F, Cl, Br, Alkyl mit 1, 2, 3, 4 oder 5 C-Atomen, Cycloalkyl mit 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, -CN, -CF₃, -C₂F₅, -C₃F₇, -NO₂, -Y-C_sH_{2s}-R(18), Phenyl, Thienyl, Furyl oder ein N-haltiger Heterocyclus mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9 C-Atomen,

55

wobei Phenyl, Thienyl, Furyl und der N-haltige Heterocyclus unsubstituiert sind oder substituiert mit 1 oder 2 Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, CF₃, NO₂, CN, NH₂, OH, Methyl, Ethyl, Methoxy, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;

Y -O-, -CO-, -CO-O-, -O-CO-, -S-, -SO-, -SO₂-;

s Null, 1, 2, 3, 4, 5 oder 6;

R(18) Wasserstoff, Methyl, CF₃, C₂F₅, C₃F₇, Cycloalkyl mit 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, -OR(21), -COOR(21), -NR(15a)R(16a), -CONR(15a)R(16a), Phenyl oder ein N-haltiger Heterocyclus mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9 C-Atomen

5 wobei Phenyl und der N-haltige Heterocyclus unsubstituiert sind oder substituiert mit 1 oder 2 Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, CF₃, NO₂, CN, NH₂, OH, Methyl, Ethyl, Methoxy, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;

10 R(15a) und R(16a)

unabhängig voneinander Wasserstoff oder Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen;

oder

15 R(15a) und R(16a)

gemeinsam eine Kette von 4 oder 5 Methylengruppen, von denen eine CH₂-Gruppe durch -O-, -S-, -NH-, -N(CH₃)- oder -N(Benzyl)- ersetzt sein kann;

20 R(21) Alkyl mit 1, 2 oder 3 C-Atomen;

R(9) Wasserstoff oder gemeinsam mit R(2) eine Bindung;

X -CR(22)R(23)-;

25 R(22) und R(23)

unabhängig voneinander Wasserstoff, CF₃, Alkyl mit 1, 2 oder 3 C-Atomen;

sowie ihre physiologisch verträglichen Salze.

30 [0009] Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin bedeuten:

R(1) Wasserstoff;

R(2) Wasserstoff oder -OR(10a);

35 R(10a) Wasserstoff oder Methyl;

oder

R(2) und R(9)

40 gemeinsam eine Bindung;

R(3) R(10b)-C_nH_{2n}-;

45 R(10b) Methyl;

n Null, 1 oder 2;

R(4) R(13)-C_rH_{2r},

50 wobei eine CH₂-Gruppe der Gruppe C_rH_{2r} ersetzt sein kann durch -O-, -CO-O-, oder -CONR(14)-;

R(14) Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2 oder 3 C-Atomen,

-C_yH_{2y}-OR(12b);

R(12b) Wasserstoff, Methyl oder Ethyl;

55 y 2 oder 3;

R(13) CH₃, CF₃ oder ein N-haltiger Heterocyclus mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9 C-Atomen,

EP 0 915 087 A2

wobei der N-haltige Heterocyclus unsubstituiert ist oder substituiert mit 1 oder 2 Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, CF₃, NO₂, CN, Methyl und Methoxy;

r Null, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8;

5

R(5), R(7) und R(8)

Wasserstoff;

10 R(6) Wasserstoff, F, Cl, Br, Alkyl mit 1, 2, 3, 4 oder 5 C-Atomen, Cycloalkyl mit 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, -CN, -CF₃, -C₂F₅, -C₃F₇, -NO₂, -Y-C_sH_{2s}-R(18), Phenyl oder ein N-haltiger Heterocyclus mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9 C-Atomen,

15 wobei Phenyl und der N-haltige Heterocyclus unsubstituiert sind oder substituiert mit 1 oder 2 Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, CF₃, NO₂, CN, Methyl und Methoxy;

Y -O-;

s 1, 2, 3, 4, 5 oder 6;

20 R(18) Wasserstoff, CF₃, -OR(21), Phenyl oder ein N-haltiger Heterocyclus mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9 C-Atomen,

20

wobei Phenyl und der N-haltige Heterocyclus unsubstituiert sind oder substituiert mit 1 oder 2 Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, CF₃, NO₂, CN, Methyl und Methoxy;

25 R(21) Alkyl mit 1, 2 oder 3 C-Atomen;

25

R(9) Wasserstoff oder gemeinsam mit R(2) eine Bindung:

X -CR(22)R(23)-;

30 R(22) und R(23)

30

unabhängig voneinander CF₃ oder Methyl;

sowie ihre physiologisch verträglichen Salze.

35 [0010] Speziell bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin bedeuten:

R(1) Wasserstoff;

R(2) Wasserstoff;

R(3) Methyl oder Ethyl;

40

R(4) R(13)-C_rH_{2r},

wobei eine CH₂-Gruppe der Gruppe C_rH_{2r} ersetzt sein kann durch -O-;

R(13) CH₃ oder CF₃;

r Null, 1, 2, 3, 4, 5 oder 6;

45

R(5), R(7) und R(8)

Wasserstoff;

50 R(6) F, Cl, Br, Alkyl mit 1, 2, 3, 4 oder 5 C-Atomen, -CN, -CF₃, -NO₂, -Y-C_sH_{2s}-R(18) oder Phenyl

das unsubstituiert ist oder substituiert mit 1 oder 2 Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, CF₃, NO₂, CN, Methyl und Methoxy;

Y -O-;

55

s 1, 2, 3, 4, 5 oder 6;

R(18) Wasserstoff, CF₃ oder Phenyl,

das unsubstituiert ist oder substituiert mit 1 oder 2 Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe bestehend

aus F, Cl, Br, CF₃, NO₂, CN, Methyl und Methoxy;

R(9) Wasserstoff;
X -CR(22)R(23)-;

5

R(22) und R(23)

Methyl;

10 sowie ihre physiologisch verträglichen Salze.

[0011] Speziell bevorzugt sind auch Verbindungen der Formel I, worin bedeuten:

R(1) Wasserstoff;
R(2) OH;
R(3) Methyl oder Ethyl;
R(4) R(13)-C_rH_{2r},

20 wobei eine CH₂-Gruppe der Gruppe C_rH_{2r} ersetzt sein kann durch -O-;
R(13) CH₃ oder CF₃;
r Null, 1, 2, 3, 4, 5 oder 6;

R(5), R(7) und R(8)

25

Wasserstoff;

R(6) F, Cl, Br, Alkyl mit 1, 2, 3, 4 oder 5 C-Atomen, -CN, -CF₃, -NO₂, -Y-C₆H_{2s}-R(18) oder Phenyl

30 das unsubstituiert ist oder substituiert mit 1 oder 2 Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus
F, Cl, Br, CF₃, NO₂, CN, Methyl und Methoxy;
Y -O-;
s 1, 2, 3, 4, 5 oder 6;
R(18) Wasserstoff, CF₃ oder Phenyl,

35 das unsubstituiert ist oder substituiert mit 1 oder 2 Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe bestehend
aus F, Cl, Br, CF₃, NO₂, CN, Methyl und Methoxy;

R(9) Wasserstoff;
X -CR(22)R(23)-;

40

R(22) und R(23)

Methyl;

45 sowie ihre physiologisch verträglichen Salze.

[0012] Speziell bevorzugt sind weiterhin Verbindungen der Formel I, worin bedeuten:

R(1) Wasserstoff;
R(2) gemeinsam mit R(9) eine Bindung;
R(3) Methyl oder Ethyl;
R(4) R(13)-C_rH_{2r},

50 wobei eine CH₂-Gruppe der Gruppe C_rH_{2r} ersetzt sein kann durch -O-;
R(13) CH₃ oder CF₃;
r Null, 1, 2, 3, 4, 5 oder 6;

R(5), R(7) und R(8)

Wasserstoff;

R(6) F, Cl, Br, Alkyl mit 1, 2, 3, 4 oder 5 C-Atomen, -CN, -CF₃ oder -NO₂, -Y-C_sH_{2s}-R(18) oder Phenyl

5 das unsubstituiert ist oder substituiert mit 1 oder 2 Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus
F, Cl, Br, CF₃, NO₂, CN, Methyl und Methoxy;
Y -O-;
s 1, 2, 3, 4, 5 oder 6;
R(18) Wasserstoff, CF₃ oder Phenyl,

10 das unsubstituiert ist oder substituiert mit 1 oder 2 Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe bestehend
aus F, Cl, Br, CF₃, NO₂, CN, Methyl und Methoxy;

X -CR(22)R(23)-;

15 R(22) und R(23)

Methyl;

20 sowie ihre physiologisch verträglichen Salze.

[0013] Alkylreste und Alkylenreste können geradkettig oder verzweigt sein. Dies gilt auch für die Alkylenreste der Formeln C_nH_{2n}, C_nH_{2n} und C_sH_{2s}. Alkylreste und Alkylenreste können auch geradkettig oder verzweigt sein, wenn sie substituiert sind oder in anderen Resten enthalten sind, z. B. in einem Alkoxyrest oder in einem Alkylmercaptorest oder in einem fluorierten Alkylrest. Beispiele für Alkylreste sind Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, sec-Butyl, tert-Butyl, n-Pentyl, Isopentyl, Neopentyl, n-Hexyl, 3,3-Dimethylbutyl, Heptyl, Octyl, Nonyl, Decyl, Undecyl, Dodecyl, Tridecyl, Tetradecyl, Pentadecyl, Hexadecyl, Heptadecyl, Octadecyl, Nonadecyl, Eicosyl. Die von diesen Resten abgeleiteten zweiwertigen Reste, z. B. Methylen, 1,1-Ethylen, 1,2-Ethylen, 1,1-Propylen, 1,2-Propylen, 2,2-Propylen, 1,3-Propylen, 1,4-Butylen, 1,5-Pentylen, 2,2-Dimethyl-1,3-propylen, 1,6-Hexylen, usw. sind Beispiele für Alkylenreste.

[0014] Als N-haltige Heterocyclen mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9 C-Atomen gelten insbesondere die aromatischen Systeme 1-, 2- oder 3- Pyrrolyl, 1-2-, 4-oder 5-Imidazolyl, 1-, 3-, 4- oder 5-Pyrazolyl, 1,2,3-Triazol-1-, 4- oder 5-yl, 1,2,4-Triazol-1-3- oder -5-yl, 1- oder 5-Tetrazolyl, 2-, 4- oder 5-Oxazolyl, 3-, 4- oder 5-Isoxazolyl, 1,2,3-Oxadiazol-4- oder 5-yl, 1,2,4-Oxadiazol-3- oder 5-yl, 1,3,4-Oxadiazol-2-yl oder -5-yl, 2-, 4- oder 5-Thiazolyl, 3-, 4- oder 5-Iothiazolyl, 1,3,4-Thiadiazol-2- oder -5-yl, 1,2,4-Thiadiazol-3- oder -5-yl, 1,2,3-Thiadiazol-4- oder 5-yl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2-, 4-, 5- oder 6-Pyrimidinyl, 3- oder 4-Pyridazinyl, Pyrazinyl, 1-2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Indolyl, 1-2-, 4- oder 5-Benzimidazolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Indazolyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Isochinolyl, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinazolinyl, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Cinnolinyl, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinoxalinyl, 1-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Phthalazinyl.

[0015] Besonders bevorzugt sind die H-haltigen Heterocyclen Pyrrolyl, Imidazolyl, Chinolyl, Pyrazolyl, Pyridyl, Pyrazinyl, Pyrimidinyl und Pyridazinyl.

[0016] Thienyl steht sowohl für 2- als auch 3-Thienyl. Furyl steht für 2- und 3-Furyl.

[0017] Monosubstituierte Phenylreste können in der 2-, der 3- oder der 4-Position substituiert sein, disubstituierte in der 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Position.

[0018] Entsprechendes gilt sinngemäß analog auch für die N-haltigen Heterocylen oder den Thiophenrest.

[0019] Bei Disubstitution eines Restes können die Substituenten gleich oder verschieden sein.

[0020] Bedeuten R(2) und R(9) gemeinsam eine Bindung so liegt ein 3H-Indengrundgerüst vor, sofern X für CR(22)R(23) steht, bzw. ein Indol, Benzofuran oder Benzothiophen, sofern X für NR(24), O oder S steht. Bedeuten R(10b) und R(11) gemeinsam eine Bindung, so steht die Gruppe R(10)-C_nH_{2n}-NR(11)- bevorzugt für einen über ein Stickstoffatom gebundenen Stickstoffheterocyclus. Wenn R(10) und R(11) gemeinsam eine Bindung bedeuten und die Gruppe R(10)-C_nH_{2n}-NR(11)- für einen über ein Stickstoffatom gebundenen Stickstoffheterocyclus steht, ist dieser Stickstoffheterocyclus bevorzugt ein 4-Ring oder ein größerer Ring als ein 4-Ring, z. B. ein 5-Ring, 6-Ring oder 7-Ring.

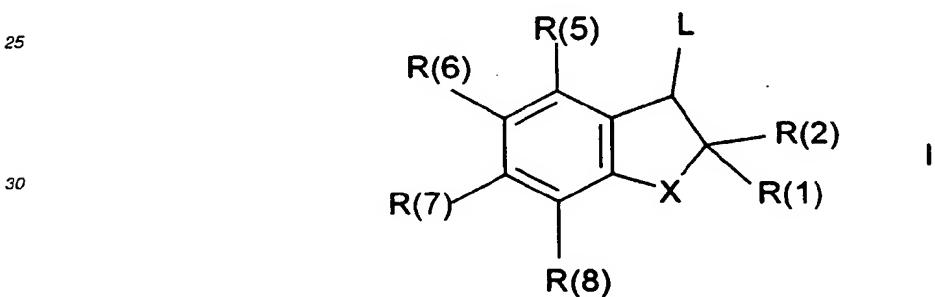
[0021] Enthalten die Verbindungen der Formel I eine oder mehrere saure oder basische Gruppen bzw. einen oder mehrere basische Heterocylen, so gehören auch die entsprechenden physiologisch oder toxikologisch verträglichen Salze zu der Erfindung, insbesondere die pharmazeutisch verwendbaren Salze. So können die Verbindungen der Formel I, die saure Gruppen, z. B. eine oder mehrere COOH-Gruppen, tragen, beispielsweise als Alkalimetallsalze, vorzugsweise Natrium- oder Kaliumsalze, oder als Erdalkalimetallsalze, z. B. Calcium- oder Magnesiumsalze, oder als Ammoniumsalze, z. B. als Salze mit Ammoniak oder organischen Aminen oder Aminosäuren, verwendet werden. Verbindungen der Formel I, die eine oder mehrere basische, d. h. protonierbare, Gruppen tragen oder einen oder mehrere

basische heterocyclische Ringe enthalten, können auch in Form ihrer physiologisch verträglichen Säureadditionssalze mit anorganischen oder organischen Säuren verwendet werden, beispielsweise als Hydrochloride, Phosphate, Sulfate, Methansulfonate, Acetate, Lactate, Maleinate, Fumarate, Malate, Gluconate usw. Enthalten die Verbindungen der Formel I gleichzeitig saure und basische Gruppen im Molekül, so gehören neben den geschilderten Salzformen auch innere Salze, sogenannte Betaine, zu der Erfindung. Salze können aus den Verbindungen der Formel I nach üblichen Verfahren erhalten werden, beispielsweise durch Vereinigung mit einer Säure bzw. Base in einem Lösungs- oder Dispergiermittel oder auch durch Anionenaustausch aus anderen Salzen.

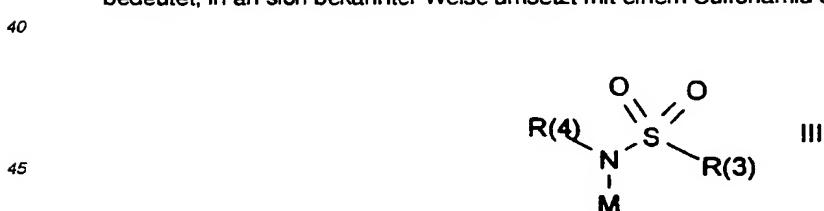
[0022] Die Verbindungen der Formel I können bei entsprechender Substitution in stereoisomeren Formen vorliegen. Enthalten die Verbindungen der Formel I ein oder mehrere Asymmetriezentren, so können diese unabhängig voneinander die S-Konfiguration oder die R-Konfiguration aufweisen. Zur Erfindung gehören alle möglichen Stereoisomeren, z. B. Enantiomere oder Diastereomere, und Mischungen von zwei oder mehr stereoisomeren Formen, z. B. Enantiomeren und/oder Diastereomeren, in beliebigen Verhältnissen. Enantiomere z. B. sind also in enantiomerenreiner Form, sowohl als links- als auch als rechtsdrehende Antipoden, und auch in Form von Mischungen der beiden Enantiomeren in unterschiedlichen Verhältnissen oder in Form von Racematen durch die Erfindung umfaßt. Bei Vorliegen einer cis/trans-Isomerie gehören sowohl die cis-Form als auch die trans-Form und Gemische dieser Formen zu der Erfindung. Die Herstellung von einzelnen Stereoisomeren kann gewünschtenfalls durch Auf trennung eines Gemisches nach üblichen Methoden oder z. B. durch stereoselektive Synthese erfolgen. Bei Vorliegen von beweglichen Wasserstoffatomen umfaßt die vorliegende Erfindung auch alle tautomeren Formen der Verbindungen der Formel I.

[0023] Die Verbindungen der Formel I sind durch unterschiedliche chemische Verfahren herstellbar. So erhält man beispielsweise eine Verbindung der Formel I, indem man

a) eine Verbindung der Formel II,



worin R(1), R(2), R(5), R(6), R(7), R(8) und X die oben angegebenen Bedeutungen besitzen und L eine nucleofuge Fluchtgruppe, insbesondere Cl, Br, I, Methansulfonyloxy, Trifluormethansulfonyloxy oder p-Toluolsulfonyloxy, bedeutet, in an sich bekannter Weise umgesetzt mit einem Sulfonamid oder dessen Salz der Formel III,



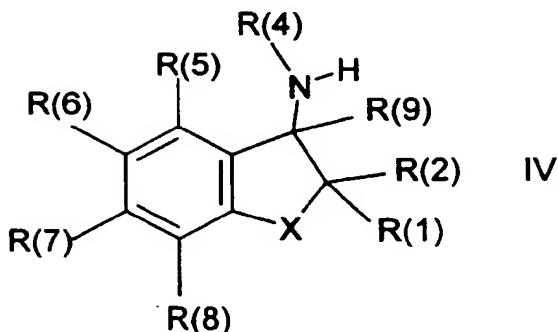
50

worin R(3) und R(4) die oben angegebenen Bedeutungen besitzen und M für Wasserstoff oder vorzugsweise für ein Metalläquivalent, besonders bevorzugt für Lithium, Natrium oder Kalium steht;

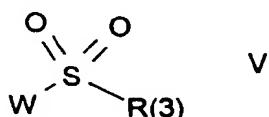
oder daß man

b) eine Verbindung der Formel IV

55



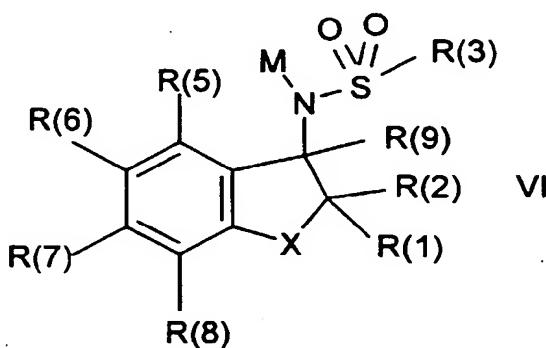
worin R(1), R(2), R(4), R(5), R(6), R(7), R(8), R(9) und X die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, mit einem Sulfonsäure-Derivat der Formel V



25 umsetzt, worin R(3) die oben angegebenen Bedeutungen besitzt und W eine nucleofuge Fluchtgruppe, wie z. B. Fluor, Brom, 1-Imidazolyl, insbesondere aber Chlor, bedeutet;

oder daß man

c) eine Verbindung der Formel VI



45 worin R(1), R(2), R(3), R(5), R(6), R(7), R(8), R(9), X und M die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, in an sich bekannter Weise im Sinne einer Alkylierungsreaktion mit einem Alkylierungsmittel der Formel VII umgesetzt,

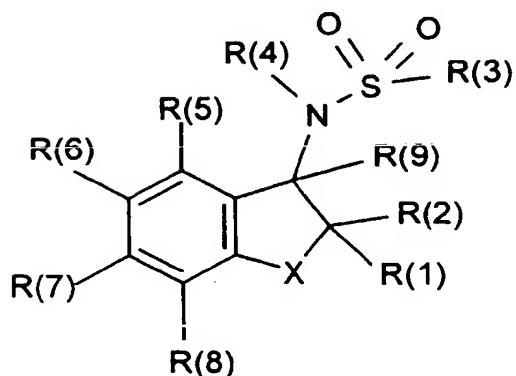


VII

50 worin R(4) und L die oben angegebenen Bedeutungen besitzen;

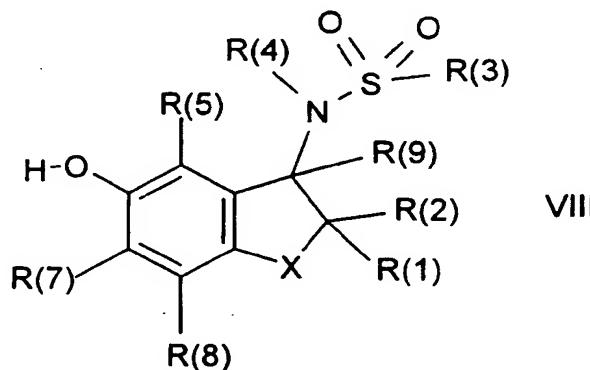
oder daß man

d) in einer Verbindung der Formel I,



worin R(1) bis R(9) und X die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, in mindestens einer der Positionen R(5), R(6), R(7) und R(8) eine elektrophile Substitutionsreaktion durchfrt, sofern diese Position Wasserstoff bedeutet; oder daß man

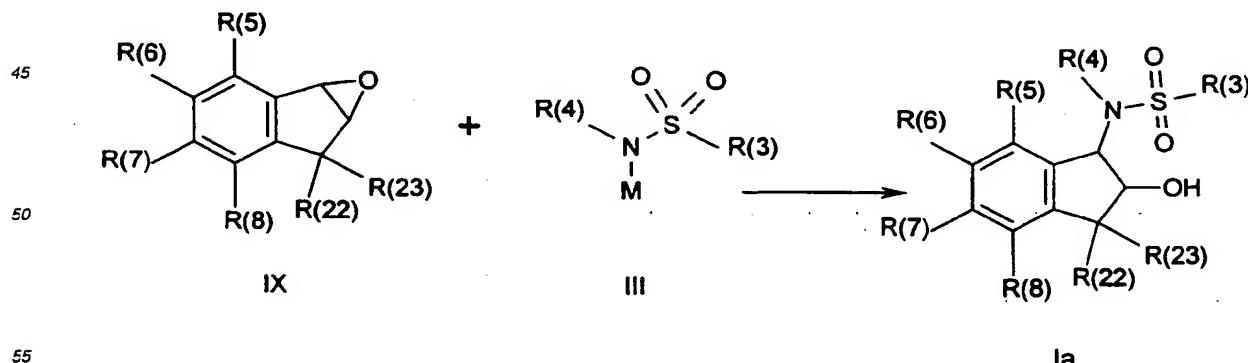
20 e) eine Verbindung der Formel VIII



worin R(1), R(2), R(3), R(4), R(5), R(7), R(8), R(9) und X die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, mit einer Verbindung der Formel R(18)-C_sH_{2s}-L, worin R(18), s und L die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, umgesetzt im Sinne einer Alkylierungsreaktion;

40 oder daß man

f) eine Verbindung der Formel IX,



worin R(5), R(6), R(7), R(8), R(22) und R(23) die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, mit einem Sulfonamid

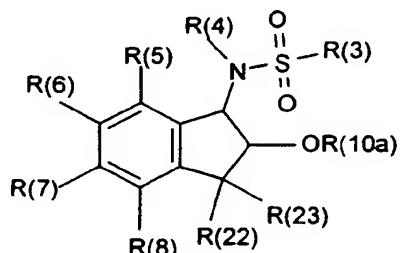
EP 0 915 087 A2

der Formel III, worin R(3) und R(4) die oben angegebenen Bedeutungen haben und M für Wasserstoff oder ein Metalläquivalent, bevorzugt für Lithium, Natrium oder Kalium, oder M vorteilhaft auch für einen Trialkylsilylrest, z.B. einen Trimethylsilylrest, steht, umsetzt zu einem Hydroxyindan der Formel Ia;

oder daß man

g) eine Verbindung der Formel Ia mit einem Alkylierungsmittel der Formel R(10a)-L oder einem Acylierungsmittel der Formel CH₃COL bzw. einem Anhydrid der Formel (CH₃CO)₂O, worin R(10a) und L die oben angegebenen Bedeutungen besitzen mit Ausnahme von Wasserstoff, umgesetzt in an sich bekannter Weise im Sinne einer Alkylierungs- bzw. Acylierungsreaktion zu einer Verbindung der Formel Ib, worin R(3), R(4), R(5), R(6), R(7), R(8), R(10a), R(22) und R(23) die oben angegebenen Bedeutungen haben.

10

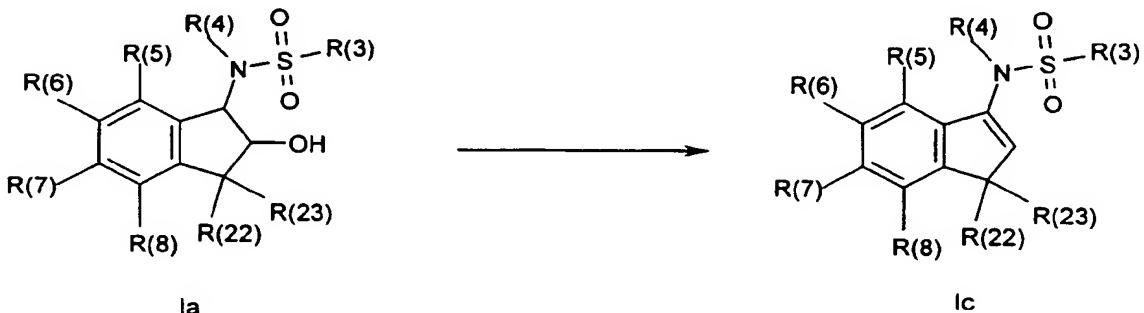


20

25 oder daß man

h) eine Verbindung der Formel Ia,

30



worin R(3), R(4), R(5), R(6), R(7), R(8), R(22) und R(23) die oben angegebenen Bedeutungen haben, im Sinne einer Eliminierungsreaktion zu einer Verbindung der Formel Ic, worin R(3), R(4), R(5), R(6), R(7), R(8), R(22) und R(23) die oben angegebenen Bedeutungen haben, umwandelt;

45

[0024] Die Verfahrensweise a) entspricht der nucleophilen Substitution einer Abgangsgruppe in einem reaktiven Bicyclus der Formel II durch ein Sulfonamid bzw. eines seiner Salze der Formel III. Wegen der höheren Nucleophilie und höheren Reaktivität eines in der Salzform vorliegenden Sulfonamids ist bei Verwendung eines freien Sulfonamids (Formel III, M = H) bevorzugt, aus diesem zunächst durch Einwirkung einer Base ein Sulfonamidsalz (Formel III, M = Metallkation) zu erzeugen. Setzt man ein freies Sulfonamid (Formel III, M = H) ein, so kann die Deprotonierung des Sulfonamids zum Salz in situ erfolgen. Bevorzugt werden solche Basen verwandt, die selbst nicht oder nur wenig alkyliert werden, wie z. B. Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat, sterisch stark gehinderte Amine, z. B. Dicyclohexylamin, N,N-Dicyclohexyl-ethylamin, oder andere starke Stickstoffbasen mit geringer Nucleophilie, beispielsweise DBU (1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en) oder N,N',N'''-Triisopropylguanidin. Es können allerdings auch andere üblich verwendete Basen für die Reaktion eingesetzt werden, wie Kalium-tert-butylat, Natriummethylat, Alkalihydrogencarbonate, Alkalihydroxide, wie beispielsweise LiOH, NaOH oder KOH, oder Erdalkalihydroxide, wie beispielsweise Ca(OH)₂.

50

[0025] Vorzugsweise arbeitet man in einem Lösungsmittel, besonders bevorzugt in polaren organischen Lösungsmitteln wie z. B. Dimethylformamid (DMF), Dimethylacetamid (DMA), Dimethylsulfoxid (DMSO), Tetramethylharnstoff

(TMU), Hexamethylphosphorsäuretriamid (HMPT), Tetrahydrofuran (THF), Dimethoxyethan (DME) oder anderen Ethern, oder beispielsweise auch in einem Kohlenwasserstoff wie Toluol oder in einem halogenierten Kohlenwasserstoff wie Chloroform oder Methylenchlorid. Es kann aber auch in polaren protischen Lösungsmitteln gearbeitet werden, wie z. B. in Wasser, Methanol, Ethanol oder Isopropanol. Die Reaktion wird bevorzugt in einem Temperaturbereich von -10 bis +140 °C, besonders bevorzugt im Bereich von 20 bis 100 °C durchgeführt. In günstiger Weise kann Verfahrensweise a) auch unter den Bedingungen einer Phasentransferkatalyse durchgeführt werden.

[0026] Die Verbindungen der Formel II gewinnt man nach literaturbekannten Methoden, beispielsweise aus den entsprechenden Alkoholen (Formel II, L = -OH) durch Einwirkung von Halogenwasserstoff HL (L = Cl, Br, I) oder durch Einwirkung eines anorganischen Säurehalogenids (POCl_3 , PCl_3 , PCl_5 , SOCl_2 , SOBr_2) oder durch radikalische Halogenierung der entsprechenden Derivate der Formel II in denen L Wasserstoff bedeutet mit radikalisch aktivierbaren Halogenierungsmitteln wie N-Bromsuccinimid (NBS) oder SO_2Cl_2 (Sulfurylchlorid) in Gegenwart eines Radikalkettenstarters wie energiereichem Licht des sichtbaren oder ultravioletten Wellenbereiches oder durch Verwendung eines chemischen Radikaistarters wie Azodiisobutyronitril.

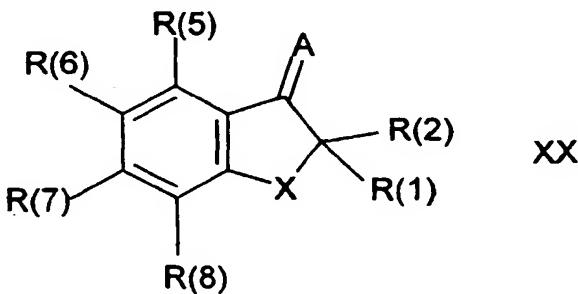
[0027] Verfahrensweise b)

15 beschreibt die an sich bekannte und häufig angewandte Reaktion einer reaktiven Sulfonylverbindung der Formel V, insbesondere einer Chlorsulfonylverbindung (W = Cl), mit einem Amino-Derivat der Formel IV zum entsprechenden Sulfonylamin-Derivat der Formel I.

[0028] Die Reaktionsführung geschieht vorzugsweise unter Verwendung eines polaren Lösungsmittels vorzugsweise in Gegenwart einer Base, die selbst vorteilhaft als Lösungsmittel verwendet werden kann, z.B. bei Verwendung von 20 Triethylamin, insbesondere von Pyridin und dessen Homologen. Ebenfalls verwendete Lösungsmittel sind beispielsweise Tetrahydrofuran, Dioxan, dialkylierte Amide wie DMF, DMA, sowie TMU und HMPT. Man arbeitet dabei bei einer Temperatur von 0 bis 160°C, vorzugsweise von 20 bis 100°C.

[0029] Die Amine der Formel IV erhält man in literaturbekannter Weise bevorzugt aus den entsprechenden Carbonylverbindungen der Formel XX,

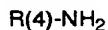
25



30

35

worin R(1), R(2), R(5), R(6), R(7), R(8) und X die oben angegebenen Bedeutungen besitzen und A Sauerstoff bedeutet, entweder mit Ammoniak oder einem Amin der Formel XXI,



XXI

40

45

50

55

in der R(4) die angegebenen Bedeutungen hat, unter reduktiven Bedingungen oder reduktiven katalytischen Bedingungen, vorzugsweise bei höherer Temperatur und im Autoklaven. Dabei werden primär durch Kondensationsreaktion der Ketone der Formel XX (A = Sauerstoff) und der Amine der Formel XXI in situ Schiff-Basen der Formel XX, in der A für $\text{R}(4)\text{-N=}$ steht, gebildet, die unmittelbar, d. h. ohne vorherige Isolierung, reduktiv in die Amine der Formel IV überführt werden können. Es können aber auch die bei der Kondensationsreaktion intermediär aus den Verbindungen der Formel XX und XXI entstehenden Schiff-Basen (Formel XX, A steht für $\text{R}(4)\text{-N=}$) nach literaturbekannten Methoden hergestellt und zunächst isoliert werden, um sie dann in einem separaten Schritt mit einem geeigneten Reduktionsmittel, wie z. B. NaBH_4 , LiAlH_4 , NaBH_3CN oder durch katalytische Hydrierung in Gegenwart von z. B. Raney-Nickel oder einem Edelmetall wie z. B. Palladium, in die Verbindungen der Formel IV umzuwandeln.

[0030] Die Verbindungen der Formel IV, in der R(4) für Wasserstoff steht, können vorteilhaft in literaturbekannter Weise auch durch Reduktion von Oximen oder Oximethern (Formel XX, A steht für $=\text{N-OR}$, R = H oder Alkyl) oder Hydrazonen (Formel XX, A steht für $=\text{N-NR}_2$, R z. B. = H oder Alkyl) erhalten werden, z. B. unter Verwendung eines komplexen Metallhydrids oder durch katalytische Hydrierung. Die dafür erforderlichen Oxime und Hydrazone werden vorzugsweise in an sich bekannter Weise aus den Ketonen der Formel XX (A = Sauerstoff) mit Hydrazin oder einem seiner Derivate oder beispielsweise mit Hydroxylamin-Hydrochlorid unter wasserabspaltenden Bedingungen herge-

stellt.

[0031] Besonders vorteilhaft können die Verbindungen der Formel IV, in der R(4) für Wasserstoff steht, auch durch Aminierung von Ketonen der Formel XX (A = Sauerstoff) mit einer geeigneten Ammoniumverbindung, z. B. Ammoniumacetat, in Gegenwart eines geeigneten Reduktionsmittels, wie z.B. NaCNBH₃, erhalten werden (J. Am. Chem. Soc. 93, 1971, 2897).

[0032] Die Ketone der Formel XX (A = Sauerstoff) sind entweder bekannt oder können analog beschriebenen Methoden hergestellt werden. Einige geeignete Ketone der Formel XX, bei denen X CR(22)R(23) bedeutet, sind z.B. beschrieben in J. Org. Chem. 19, 1954, 305 oder Org. Prep. Int. 10, 1978, 123. Ketone der Formel XX, bei denen X Sauerstoff bedeutet, sind z.B. beschrieben in J. Org. Chem. 26, 1961, 4758 oder Monatsh. Chem. 125, 1994, 971.

[0033] Alternativ können die Amino-Derivate der Formel IV auch in an sich literaturbekannter Weise durch Reaktion der reaktiven Verbindungen der Formel II mit R(1), R(2), R(5), R(6), R(7), R(8), X und L in der angegebenen Bedeutung, entweder mit Ammoniak oder einem Amin der Formel XXI, mit R(4) in der angegebenen Bedeutung, erhalten werden.

[0034] Verfahrensweise c)
repräsentiert die an sich bekannte Alkylierungsreaktion eines Sulfonamids bzw. eines seiner Salze VI mit einem Alkylierungsmittel der Formel VII. Entsprechend der Reaktionsanalogie mit Verfahrensweise a) gelten für Verfahrensweise c) die bereits ausführlich unter Verfahrensweise a) beschriebenen Reaktionsbedingungen.

[0035] Die Herstellung der Sulfonamid-Derivate VI (mit M=H) und deren Vorprodukte wurden bereits bei Verfahrensweise b) beschrieben, wobei R(4) dann jeweils Wasserstoff bedeutet. Die Herstellung der Alkylantien VII erfolgt nach Analogvorschriften der Literatur bzw. wie unter Verfahrensweise a) beschrieben, vorzugsweise aus den entsprechenden Hydroxyverbindungen (Formel VII mit L gleich -OH).

[0036] Verfahrensweise d)
beschreibt die weitere chemische Umwandlung von erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I in andere Verbindungen der Formel I durch elektrophile Substitutionsreaktionen in einer oder in mehreren der mit R(5) bis R(8) bezeichneten Positionen, die jeweils Wasserstoff bedeuten.

[0037] Bevorzugte Substitutionsreaktionen sind

1. die aromatische Nitrierung zur Einführung einer oder mehrerer Nitrogruppen, die in nachfolgenden Reaktionen teilweise oder alle zu Aminogruppen reduziert werden können. Die Aminogruppen können wiederum in nachfolgenden Reaktionen in andere Gruppen umgewandelt werden, beispielsweise in einer Sandmeyerreaktion, z. B. zur Einführung von Cyanogruppen;
2. die aromatische Halogenierung insbesondere zur Einführung von Chlor, Brom oder Jod;
3. die Chlorsulfonierung, z.B. durch Einwirkung von Chlorsulfonsäure, zur Einführung einer Chlorsulfonylgruppe, die in nachfolgenden Reaktionen in andere Gruppen umgewandelt werden kann, z. B. in eine Sulfonamidgruppe;
4. die Friedel-Crafts-Acylierungsreaktion zur Einführung eines Acylrestes oder eines Sulfonylrestes durch Einwirkung der entsprechenden Säurechloride in Gegenwart einer Lewis-Säure als Friedel-Crafts-Katalysator, vorzugsweise in Gegenwart von wasserfreiem Aluminiumchlorid.

[0038] Verfahrensweise e)
beschreibt die Alkylierung eines Phenols der Formel VIII mit einem Alkylierungsmittel der Formel R(18)-C₆H_{2s}-L.
Hierzu wird das Phenol zunächst durch Einwirkung einer geeigneten Base, wie z.B. Natriumhydrid, in ein Phenolatsalz überführt, das dann in einem geeigneten polaren Lösungsmittel, wie z.B. Dimethylformamid oder Dimethylacetamid, bei Temperaturen zwischen 20 und 150°C mit dem Alkylierungsmittel umgesetzt wird. Die Deprotonierung des Alkohols zum Salz kann auch *in situ* erfolgen, wobei dann bevorzugt Basen eingesetzt werden, die selbst nicht alkyliert werden, wie z.B. Kaliumcarbonat. Als weitere geeignete Basen und Lösungsmittel können auch die bereits unter Verfahrensweise a) genannten verwendet werden.

Die Phenole der Formel VIII erhält man nach den oben unter a) bis c) bzw. weiter unten unter f) bis h) beschriebenen Methoden, wobei dann jedoch R(6) jeweils OH bzw. OR (R=geeignete Schutzgruppe, z.B. Benzyl) bedeutet und im letzteren Fall noch eine anschließende Abspaltung der Schutzgruppe erfolgt.

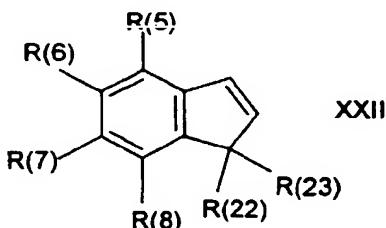
[0039] Verfahrensweise f)
entspricht der nucleophilen Öffnung eines Epoxids der Formel IX durch ein Sulfonamid bzw. eines seiner Salze der Formel III. Bei Verwendung eines freien Sulfonamids (Formel III, M = H) ist bevorzugt, aus diesem zunächst durch Einwirkung einer Base ein Sulfonamidsalz (Formel III, M = Metallkation) zu erzeugen, wobei die Deprotonierung des Sulfonamids zum Salz *in situ* erfolgen kann. Hierzu können die bereits unter Verfahrensweise a) aufgeführten Basen verwendet werden.

[0040] Die Base kann in stöchiometrischer Menge oder auch katalytisch eingesetzt werden. Als besonders vorteilhaft hat sich die Verwendung des freien Sulfonamids in Gegenwart einer kleinen Menge, z.B. 20%, des entsprechenden Sulfonamidnatriumsalzes erwiesen, das man aus dem Sulfonamid z.B. durch Zugabe von 0,2 Moläquivalenten Natriumhydrid erhalten kann.

[0041] Die Reaktion wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel durchgeführt, besonders bevorzugt in polaren organischen Lösungsmitteln wie z. B. Dimethylformamid (DMF), Dimethylacetamid (DMA), Dimethylsulfoxid (DMSO), Tetramethylharnstoff (TMU), Hexamethylphosphorsäuretriamid (HMPT), Tetrahydrofuran (THF) oder Dimethoxyethan (DME). Die Reaktion wird bevorzugt in einem Temperaturbereich von -10 bis +140 °C, besonders bevorzugt im Bereich von 20 bis 100 °C durchgeführt.

[0042] Eine andere bevorzugte Verfahrensweise zur Durchführung dieser Reaktion beinhaltet die Verwendung von Sulfonamidderivaten der Formel III, bei denen M für einen Trialkylsilyl-, z.B. einen Trimethylsilylrest steht. Hierbei ist es vorteilhaft, die Reaktion in Gegenwart eines Fluorids, z.B. Tetrabutylammoniumfluorid, durchzuführen.

[0043] Die Epoxide der Formel IX erhält man nach literaturbekannten Methoden aus den entsprechenden Olefinen der Formel XXII,



worin R(5), R(6), R(7), R(8), R(22) und R(23) die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, z. B. durch Einwirkung eines geeigneten anorganischen oder organischen Peroxids, wie beispielsweise H_2O_2 oder m-Chlorperbenzoësäure, oder durch basenkatalysierte Cyclisierung des entsprechenden Bromhydrins, das aus XXII z. B. durch Umsetzung mit N-Bromsuccinimid und Wasser erhalten werden kann. Die Epoxide der Formel IX können aus Olefinen der Formel XXII auch in optisch reiner Form durch Oxidation in Gegenwart des chiralen Jacobsen-Katalysators erhalten werden, wie z. B. in Tetrahedron Letters 32, 1991, 5055 beschrieben. Die Olefine der Formel XXII lassen sich erhalten aus den Ketonen der Formel XX ($A = O$, $X = CR(22)R(23)$) durch Reduktion der Carbonylgruppe zu einer OH-Funktion, z.B. mit Natriumborhydrid, und anschließende säurekatalysierte Eliminierung, z.B. durch Erhitzen mit p-Toluolsulfonsäure in Toluol.

[0044] Verfahrensweise g) beschreibt die Umwandlung von erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel Ia zu anderen erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel Ib durch Alkylierung bzw. Acylierung der 2-Hydroxygruppe. Für die Alkylierung wird der Alkohol zunächst durch Einwirkung einer geeigneten Base, wie z.B. Natriumhydrid, in ein Alkoholatsalz überführt, das dann in einem geeigneten polaren Lösungsmittel, wie z.B. Dimethylformamid, bei Temperaturen zwischen 20 und 150°C mit dem Alkylierungsmittel der Formel R(10a)-L umgesetzt wird. Die Deprotonierung des Alkohols zum Salz kann auch in situ erfolgen, wobei dann bevorzugt Basen eingesetzt werden, die selbst nicht alkyliert werden, wie z.B. Kaliumcarbonat. Als weitere geeignete Basen und Lösungsmittel können auch die bereits unter Verfahrensweise a) genannten verwendet werden. Die Acetylierung der Verbindungen der Formel Ia erfolgt bevorzugt durch Umsetzung mit Acetanhydrid in einem geeigneten polaren Lösungsmittel wie Pyridin oder Dimethylformamid und gegebenenfalls unter Zusatz eines Acylierungskatalysators wie z.B. Dimethylaminopyridin.

[0045] Verfahrensweise h) beschreibt die Überführung eines 2-Hydroxyindans der Formel Ia in ein Inden der Formel Ic durch Eliminierung. Hierzu kann das 2-Hydroxyindan entweder direkt in Gegenwart einer Säure oder Base einer Wasserabspaltung unterworfen werden oder es kann zunächst eine Aktivierung der Hydroxygruppe erfolgen, z.B. durch Acetylierung mit Acetanhydrid (siehe Verfahrensweise g) oder Mesylierung mit Methansulfonsäurechlorid, woraufhin anschließend eine basenkatalysierte Eliminierung erfolgen kann, z.B. durch Erhitzen mit DBU (1,8-Diazabicyclo[5.4.0]-undec-7-en).

[0046] Bei allen Verfahrensweisen kann es angebracht sein, bei bestimmten Reaktionsschritten funktionelle Gruppen im Molekül zeitweilig zu schützen. Solche Schutzgruppentechniken sind dem Fachmann geläufig. Die Auswahl einer Schutzgruppe für in Betracht kommende Gruppen und die Verfahren zu ihrer Einführung und Abspaltung sind in der Literatur beschrieben und können gegebenenfalls ohne Schwierigkeiten dem Einzelfall angepaßt werden.

[0047] Es wurde bereits gesagt, daß die Verbindungen der Formel I überraschenderweise eine starke und spezifische blockierende (schließende) Wirkung auf einen K^+ -Kanal haben, der durch cyclisches Adenosinmonophosphat (cAMP) geöffnet wird und sich grundlegend vom wohlbekannten K^+ (ATP)-Kanal unterscheidet, und daß dieser an Dickdarmgewebe identifizierte $K^+(cAMP)$ -Kanal sehr ähnlich, vielleicht sogar identisch, mit dem am Herzmuskel identifizierten I_{Ks} -Kanal ist. Für die erfindungsgemäßen Verbindungen konnte eine starke blockierende Wirkung auf den I_{Ks} -Kanal in Meerschweinchen-Cardiomyozyten wie auch auf den in Xenopus-Oozyten exprimierten I_{Ks} -Kanal gezeigt werden. Infolge dieser Blockierung des $K^+(cAMP)$ -Kanals bzw. des I_{Ks} -Kanals entwickeln die erfindungsgemäßen Verbindungen im lebenden Organismus pharmakologische Wirkungen von hoher therapeutischer Verwertbarkeit und eignen sich

in hervorragender Weise als Arzneimittelwirkstoffe für die Therapie und Prophylaxe verschiedener Krankheitsbilder.

[0048] So zeichnen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I als neue Wirkstoffklasse potenter Inhibitoren der stimulierten Magensäuresekretion aus. Die Verbindungen der Formel I sind somit wertvolle Arzneimittelwirkstoffe zur Therapie und Prophylaxe von Ulcera des Magens und des intestinalen Bereiches, beispielsweise des Duodenums. Sie eignen sich ebenfalls infolge ihrer starken magensaftsekretionshemmenden Wirkung als ausgezeichnete Therapeutika zur Therapie und Prophylaxe der Refluxösophagitis.

[0049] Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I zeichnen sich weiterhin durch eine antidiarrhoische Wirkung aus und sind deshalb als Arzneimittelwirkstoffe zur Therapie und Prophylaxe von Durchfallerkrankungen geeignet.

[0050] Weiterhin eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I als Arzneimittelwirkstoffe zur Therapie und Prophylaxe von Herz-Kreislauferkrankungen. Insbesondere können sie zur Therapie und Prophylaxe aller Typen von Arrhythmien verwendet werden, einschließlich atrialer, ventrikulärer und supraventrikulärer Arrhythmien, vor allem von Herzrhythmusstörungen, die durch Aktionspotential-Verlängerung behoben werden können. Sie können speziell angewandt werden zur Therapie und Prophylaxe von atrialer Fibrillation (Vorhofflimmern) und atrialem Flattern (Vorhofflimmern) sowie zur Therapie und Prophylaxe von Reentry-Arrhythmien und zur Verhinderung des plötzlichen Herztodes infolge von Kammerflimmern.

[0051] Obwohl bereits zahlreiche antiarrhythmisch wirkende Substanzen auf dem Markt sind, gibt es doch keine Verbindung, die hinsichtlich Wirksamkeit, Anwendungsbreite und Nebenwirkungsprofil wirklich zufriedenstellend ist, so daß weiterhin eine Notwendigkeit zur Entwicklung verbesserter Antiarrhythmika besteht.

[0052] Die Wirkung zahlreicher bekannter Antiarrhythmika der sogenannten Klasse III beruht auf einer Erhöhung der myocardialen Refraktärzeit durch Verlängerung der Aktionspotentialdauer. Diese wird im wesentlichen bestimmt durch das Ausmaß repolarisierender K^+ -Ströme, die über verschiedene K^+ -Kanäle aus der Zelle herausfließen. Eine besonders große Bedeutung wird hierbei dem sogenannten "delayed rectifier" I_K zugeschrieben, von dem zwei Subtypen existieren, ein schnell aktiverter I_{Kr} und ein langsam aktiverter I_{Ks} . Die meisten bekannten Klasse III-Antiarrhythmika blockieren überwiegend oder ausschließlich I_{Kr} (z.B. Dofetilid, d-Sotalol). Es hat sich jedoch gezeigt, daß diese Verbindungen bei geringen oder normalen Herzfrequenzen ein erhöhtes proarrhythmisches Risiko aufweisen, wobei insbesondere Arrhythmien, die als "Torsades de pointes" bezeichnet werden, beobachtet wurden (D.M. Roden; "Current Status of Class III Antiarrhythmic Drug Therapy"; Am. J. Cardiol. 72 (1993), 44B-49B). Bei höheren Herzfrequenzen bzw. Stimulation der β -Rezeptoren hingegen ist die das Aktionspotential verlängernde Wirkung der I_{Kr} -Blocker deutlich reduziert, was darauf zurückgeführt wird, daß unter diesen Bedingungen der I_{Ks} stärker zur Repolarisierung beiträgt. Aus diesen Gründen weisen die erfindungsgemäßen Substanzen, die als I_{Ks} -Blocker wirken, wesentliche Vorteile auf gegenüber den bekannten I_{Kr} -Blockern. Inzwischen wurde auch beschrieben, daß eine Korrelation zwischen I_{Ks} -Kanal-inhibitorischer Wirkung und dem Unterbinden von lebensbedrohlichen cardialen Arrhythmien besteht, wie sie beispielsweise durch β -adrenerge Hyperstimulation ausgelöst werden (z. B. T.J. Colatsky, C.H. Follmer und C.F. Starmer; "Channel Specificity in Antiarrhythmic Drug Action; Mechanism of potassium channel block and its role in suppressing and aggravating cardiac arrhythmias"; Circulation 82 (1990), 2235 - 2242; A.E. Busch, K. Malloy, W.J. Groh, M.D. Varum, J.P. Adelman und J. Maylie; "The novel class III antiarrhythmics NE-10064 and NE-10133 inhibit I_{sK} channels in xenopus oocytes and I_{Ks} in guinea pig cardiac myocytes"; Biochem. Biophys. Res. Commun. 202 (1994), 265 - 270).

[0053] Darüber hinaus tragen die Verbindungen zu einer deutlichen Verbesserung der Herzinsuffizienz, insbesondere der Stauungsherzinsuffizienz (Congestive Heart Failure) bei, vorteilhafterweise in der Kombination mit kontraktionsfördernden (positiv inotropen) Wirkstoffen, z.B. Phosphodiesterasehemmern.

[0054] Trotz der therapeutisch nutzbaren Vorteile, die durch eine Blockade des I_{Ks} erzielt werden können, sind bisher nur sehr wenige Verbindungen beschrieben, die diesen Subtyp des "delayed rectifiers" hemmen. Die in der Entwicklung befindliche Substanz Azimilid weist zwar auch eine blockierende Wirkung auf den I_{Ks} auf, blockiert jedoch vorwiegend den I_{Kr} (Selektivität 1:10). In der WO-A-95/14470 wird die Verwendung von Benzodiazepinen als selektive Blocker des I_{Ks} beansprucht. Weitere I_{Ks} -Blocker sind beschrieben in FEBS Letters 396 (1996), 271-275: "Specific blockade of slowly activating I_{sK} channels by chromanol..." und Pflügers Arch. - Eur. J. Physiol. 429 (1995), 517-530: "A new class of inhibitors of cAMP-mediated Cl⁻ secretion in rabbit colon, acting by the reduction of cAMP-activated K⁺ conductance".

[0055] Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch verträglichen Salze können somit am Tier, bevorzugt am Säugetier, und insbesondere am Menschen als Arzneimittel für sich allein, in Mischungen untereinander oder in Form von pharmazeutischen Zubereitungen verwendet werden. Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind auch die Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch verträglichen Salze zur Anwendung als Arzneimittel, ihre Verwendung in der Therapie und Prophylaxe der genannten Krankheitsbilder und ihre Verwendung zur Herstellung von Medikamenten dafür und von Medikamenten mit K^+ -Kanal-blockierender Wirkung. Weiterhin sind Gegenstand der vorliegenden Erfindung pharmazeutische Zubereitungen, die als aktiven Bestandteil eine wirksame Dosis mindestens einer Verbindung der Formel I und/oder eines physiologisch verträglichen Salzes davon neben üblichen, pharmazeutisch einwandfreien Träger- und Hilfsstoffen enthalten. Die pharmazeutischen Zubereitungen enthal-

ten normalerweise 0,1 bis 90 Gewichtsprozent der Verbindungen der Formel I und/oder ihrer physiologisch verträglichen Salze. Die Herstellung der pharmazeutischen Zubereitungen kann in an sich bekannter Weise erfolgen. Dazu werden die Verbindungen der Formel I und/oder ihre physiologisch verträglichen Salze zusammen mit einem oder mehreren festen oder flüssigen galenischen Trägerstoffen und/oder Hilfsstoffen und, wenn gewünscht, in Kombination mit anderen Arzneimittelwirkstoffen in eine geeignete Darreichungsform bzw. Dosierungsform gebracht, die dann als Arzneimittel in der Humanmedizin oder Veterinärmedizin verwendet werden kann.

[0056] Arzneimittel, die erfundungsgemäß Verbindungen der Formel I und/oder ihre physiologisch verträglichen Salze enthalten, können oral, parenteral, z. B. intravenös, rektal, durch Inhalation oder topisch appliziert werden, wobei die bevorzugte Applikation vom Einzelfall, z. B. dem jeweiligen Erscheinungsbild der zu behandelnden Erkrankung, abhängig ist.

[0057] Welche Hilfsstoffe für die gewünschte Arzneimittelformulierung geeignet sind, ist dem Fachmann auf Grund seines Fachwissens geläufig. Neben Lösemitteln, Gelbildnern, Suppositoriengrundlagen, Tablettenhilfsstoffen und anderen Wirkstoffträgern können beispielsweise Antioxidantien, Dispergiermittel, Emulgatoren, Entschäumer, Geschmackskorrigentien, Konservierungsmittel, Lösungsvermittler, Mittel zur Erzielung eines Depoteffekts, Puffersubstanzen oder Farbstoffe verwendet werden.

[0058] Die Verbindungen der Formel I können zur Erzielung einer vorteilhaften therapeutischen Wirkung auch mit anderen Arzneiwirkstoffen kombiniert werden. So sind in der Behandlung von Herz-Kreislauferkrankungen vorteilhafte Kombinationen mit herz-kreislaufaktiven Stoffen möglich. Als derartige, für Herz-Kreislauf-Erkrankungen vorteilhafte Kombinationspartner kommen beispielsweise andere Antiarrhythmika, so Klasse I-, Klasse II- oder Klasse III-Antiarhythmika, in Frage, wie beispielsweise I_{Kr} -Kanalblocker, z.B. Dofetilid, oder weiterhin blutdrucksenkende Stoffe wie ACE-Inhibitoren (beispielsweise Enalapril, Captopril, Ramipril), Angiotensin-Antagonisten, K^+ -Kanalaktivatoren, sowie alpha- und beta-Rezeptorenblocker, aber auch sympathomimetische und adrenerg wirkende Verbindungen, sowie Na^+/H^+ -Austausch-Inhibitoren, Calciumkanalantagonisten, Phosphodiesterasehemmer und andere positiv inotrop wirkende Stoffe, wie z. B. Digitalisglykoside, oder Diuretika. Weiterhin sind Kombinationen mit antibiotisch wirkenden Substanzen und mit Antiulkusmitteln vorteilhaft, beispielsweise mit H_2 -Antagonisten (z. B. Ranitidin, Cimetidin, Famotidin, etc.), insbesondere bei der Anwendung zur Behandlung von Magen-Darmerkrankungen.

[0059] Für eine orale Anwendungsform werden die aktiven Verbindungen mit den dafür geeigneten Zusatzstoffen, wie Trägerstoffen, Stabilisatoren oder inerten Verdünnungsmittel, vermischt und durch die üblichen Methoden in die geeigneten Darreichungsformen gebracht, wie Tabletten, Dragees, Steckkapseln, wässrige, alkoholische oder ölige Lösungen. Als inerte Träger können z. B. Gummi arabicum, Magnesia, Magnesiumcarbonat, Kaliumphosphat, Milchzucker, Glucose oder Stärke, insbesondere Maisstärke, verwendet werden. Dabei kann die Zubereitung sowohl als Trocken- als auch als Feuchtgranulat erfolgen. Als ölige Trägerstoffe oder als Lösemittel kommen beispielsweise pflanzliche oder tierische Öle in Betracht, wie Sonnenblumenöl oder Lebertran. Als Lösungsmittel für wässrige oder alkoholische Lösungen kommen z. B. Wasser, Ethanol oder Zuckerlösungen oder Gemische davon, in Betracht. Weitere Hilfsstoffe, auch für andere Applikationsformen, sind z. B. Polyethylenglykole und Polypropylenglykole.

[0060] Zur subkutanen oder intravenösen Applikation werden die aktiven Verbindungen, gewünschtenfalls mit den dafür üblichen Substanzen wie Lösungsvermittlern, Emulgatoren oder weiteren Hilfsstoffen, in Lösung, Suspension oder Emulsion gebracht. Die Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch verträglichen Salze können auch lyophilisiert werden und die erhaltenen Lyophilisate z. B. zur Herstellung von Injektions- oder Infusionspräparaten verwendet werden. Als Lösungsmittel kommen z. B. Wasser, physiologische Kochsalzlösung oder Alkohole, z. B. Ethanol, Propanol, Glycerin, in Betracht, daneben auch Zuckerlösungen wie Glucose- oder Mannitlösungen, oder auch Mischungen aus den verschiedenen genannten Lösungsmitteln.

[0061] Als pharmazeutische Formulierung für die Verabreichung in Form von Aerosolen oder Sprays sind geeignet z. B. Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen der Wirkstoffe der Formel I oder ihrer physiologisch verträglichen Salze in einem pharmazeutisch unbedenklichen Lösungsmittel, wie insbesondere Ethanol oder Wasser, oder einem Gemisch solcher Lösungsmittel. Die Formulierung kann nach Bedarf auch noch andere pharmazeutische Hilfsstoffe wie Tenside, Emulgatoren und Stabilisatoren sowie ein Treibgas enthalten. Eine solche Zubereitung enthält den Wirkstoff üblicherweise in einer Konzentration von etwa 0,1 bis 10, insbesondere von etwa 0,3 bis 3 Gewichtsprozent.

[0062] Die Dosierung des zu verabreichenden Wirkstoffs der Formel I bzw. der physiologisch verträglichen Salze davon hängt vom Einzelfall ab und ist wie üblich für eine optimale Wirkung den Gegebenheiten des Einzelfalls anzupassen. So hängt sie natürlich ab von der Häufigkeit der Verabreichung und von der Wirkstärke und Wirkdauer der jeweils zur Therapie oder Prophylaxe eingesetzten Verbindungen, aber auch von Art und Stärke der zu behandelnden Krankheit sowie von Geschlecht, Alter, Gewicht und individueller Ansprechbarkeit des zu behandelnden Menschen oder Tieres und davon, ob akut oder prophylaktisch therapiert wird. Üblicherweise beträgt die tägliche Dosis einer Verbindung der Formel I bei Verabreichung an einem etwa 75 kg schweren Patienten 0,001 mg/kg Körpergewicht bis 100 mg/kg Körpergewicht, bevorzugt 0,01 mg/kg Körpergewicht bis 20 mg/kg Körpergewicht. Die Dosis kann in Form einer Einzeldosis verabreicht werden oder in mehrere, z. B. zwei, drei oder vier Einzeldosen aufgeteilt werden. Insbesondere bei der Behandlung akuter Fälle von Herzrhythmusstörungen, beispielsweise auf einer Intensivstation, kann auch eine

parenterale Verabreichung durch Injektion oder Infusion, z. B. durch eine intravenöse Dauerinfusion, vorteilhaft sein.

Experimenteller Teil

5 Liste der Abkürzungen

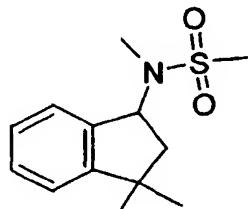
[0063]

DMF	N,N-Dimethylformamid
EE	Essigsäureethylester
F.p.	Schmelzpunkt (Wenn nicht anders angegeben sind die Schmelzpunkte der ungereinigten Rohprodukte angegeben; die Schmelzpunkte der jeweiligen Reinsubstanzen können durchaus deutlich höher liegen)
RT	Raumtemperatur
THF	Tetrahydrofuran

15

Beispiel 1: 3,3-Dimethyl-1-(N-methyl-N-methylsulfonyl)amino-indan

20



25

30

- a) Eine Lösung von 25,0 g (0,156 mol) 3,3-Dimethyl-indan-1-on (Chem. Ber. 64, 1931, 1493) in 700 ml Methanol wurde mit 120,2 g (1,56 mol) Ammoniumacetat und 69,1 g (1,1 mol) Natriumcyanborhydrid 8 h bei 60°C gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit verdünnter Salzsäure auf pH<2 gestellt und einrotiert. Der Rückstand wurde in verdünnter Salzsäure aufgenommen, mit EE extrahiert und die wäßrige Phase dann mit Kaliumcarbonatlösung alkalisch gestellt und mit EE extrahiert. Nach Trocknen der organische Phase mit Magnesiumsulfat und Einengen im Vakuum wurden 10,3 g 1-Amino-3,3-dimethylindan erhalten.
- b) 4,0 g (34,7 mmol) Methansulfonsäurechlorid wurden unter Eiskühlung zu einer Lösung von 5,1 g (31,6 mmol) 1-Amino-3,3-dimethylindan und 12,8 g (126,4 mmol) Triethylamin in 100 ml THF zugetropft. Nach 2 h bei RT wurden 100 ml Wasser zugegeben, die Reaktionsmischung bis auf ca. 50 ml eingeengt, mit 100 ml Wasser versetzt und der ausgefallene Niederschlag abgesaugt, mit Wasser nachgewaschen und im Vakuum getrocknet. Man erhielt 6,7 g 3,3-Dimethyl-1-methylsulfonylaminoindan; F.p. 117-119°C.
- c) Eine Lösung von 1,0 g (4,2 mmol) 3,3-Dimethyl-1-methylsulfonylamino-indan in 16 ml DMF wurde zu einer Suspension von 0,15 g (5,1 mmol) 80proz. Natriumhydrid in 10 ml DMF getropft und es wurde 1 h bei RT nachgerührt. Dann wurden 0,59 g (4,2 mmol) Iodmethan zugegeben und bei RT 3 h nachgerührt. Nach Zugabe von 3 ml Wasser wurde die Reaktionsmischung im Vakuum komplett eingeengt, der Rückstand in EE und Wasser aufgenommen und die organische Phase mit verdünnter Salzsäure und gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat und Einengen wurden 0,5 g 3,3-Dimethyl-1-(N-methyl-N-methylsulfonyl)amino-indan erhalten; F.p. 71 - 73°C.

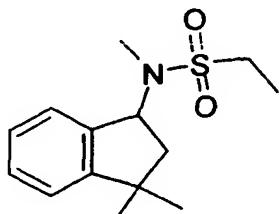
50

55

Beispiel 2: 3,3-Dimethyl-1-(N-ethylsulfonyl-N-methyl)amino-indan

5

10



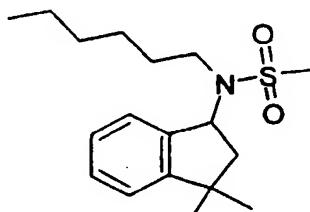
15

- a) 4,44 g (34,7 mmol) Ethansulfonsäurechlorid wurden unter Eiskühlung zu einer Lösung von 5,1 g (31,6 mmol) 1-Amino-3,3-dimethylindan (Beispiel 1a) und 12,8 g (126 mmol) Triethylamin in 100 ml THF zugetropft. Nach 2 h bei RT wurde die Reaktionsmischung im Vakuum eingeengt und der Rückstand in Wasser und EE aufgenommen.
 b) Eine Lösung von 1,0 g (4,2 mmol) 3,3-Dimethyl-1-ethylsulfonylamino-indan in 16 ml DMF wurde zu einer Suspension von 0,15 g (5,1 mmol) 80proz. Natriumhydrid in 10 ml DMF getropft und 1 h bei RT nachgerührt. Nach Zugabe von 0,59 g (4,2 mmol) Iodmethan wurde weitere 3 h bei RT gerührt. Dann wurden 3 ml Wasser zugegeben, die Reaktionsmischung komplett einrotiert und der Rückstand in EE und Wasser aufgenommen. Die organische Phase wurde mit verdünnter Salzsäure und gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Man erhielt 0,9 g 3,3-Dimethyl-1-(N-methyl-N-ethylsulfonyl)amino-indan als Öl.

30 Beispiel 3: 3,3-Dimethyl-1-(N-hexyl-N-methylsulfonyl)amino-indan

35

40



[0064] Eine Lösung von 1,0 g (4,2 mmol) 3,3-Dimethyl-1-methylsulfonylamino-indan (Beispiel 1b) in 16 ml DMF wurde zu einer Suspension von 0,15g (5,1 mmol) 80proz. Natriumhydrid in 10 ml DMF getropft, und es wurde 1 h bei RT nachgerührt. 0,89 g (4,2 mmol) 1-Iodhexan wurden zugegeben und 3 h bei RT gerührt. Dann wurden 3 ml Wasser zugegeben, die Reaktionsmischung komplett einrotiert und der Rückstand in EE und Wasser aufgenommen. Die organische Phase wurde mit verdünnter Salzsäure und gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet und einrotiert. Man erhielt 1,1 g 3,3-Dimethyl-1-(N-hexyl-N-methylsulfonyl)amino-indan als Öl.

50

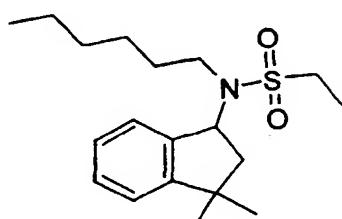
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.9 (t, 3H), 1.2 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.1 - 1.7 (m, 8H), 1.85 (dd, 1H), 2.25 (dd, 1H), 2.8 - 3.1 (m, 2H), 3.0 (s, 3H), 5.5 (t, 1H), 7.1 - 7.3 (m, 4H).

55

Beispiel 4: 3,3-Dimethyl-1-(N-ethylsulfonyl-N-hexyl)amino-indan

5

10



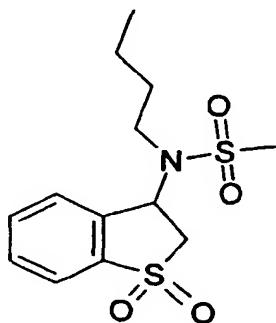
- 15 [0065] Eine Lösung von 1,0 g (4,0 mmol) 3,3-Dimethyl-1-ethylsulfonylamino-indan (Beispiel 2a) in 16 ml DMF wurde zu einer Suspension von 0,15g (5,1 mmol) 80proz. Natriumhydrid in 10 ml DMF getropft und 1 h bei RT nachgerührt. 0,89 g (4,2 mmol) 1-Iodhexan wurden zugegeben und 3 h bei RT gerührt. Dann wurden 3 ml Wasser zugegeben, die Reaktionsmischung komplett einrotiert und der Rückstand in EE und Wasser aufgenommen. Die organische Phase wurde mit verdünnter Salzsäure und gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet und einrotiert. Man erhielt 1,1 g 3,3-Dimethyl-1-(N-ethylsulfonyl-N-hexyl)amino-indan als Öl.

20 Beispiel 5: N-Butyl-N-(1,1-dioxo-2,3-dihydro-1H-benzo[b]thiophen-3-yl)-methansulfonamid

25

30

35



40

- a) 9,0 g (54 mmol) Benzothiophen-1,1-dioxid und 7,9 g (108 mmol) n-Butylamin wurden in 130 ml Ethanol suspendiert und 3 h auf Rückflußtemperatur erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde im Vakuum eingeengt und man erhielt 14,5 g Butyl-(1,1-dioxo-2,3-dihydro-1H-benzo[b]thiophen-3-yl)-amin als Öl.
- 45 b) 6,63 g (57 mmol) Methansulfonsäurechlorid wurden zu einer Lösung von 11,7 g (41 mmol) Butyl-(1,1-dioxo-2,3-dihydro-1H-benzo[b]thiophen-3-yl)-amin und 15,5 g (153 mmol) Triethylamin in 120 ml THF zugetropft und die Reaktionsmischung wurde über Nacht bei RT gerührt. Das THF wurde weitgehend abdestilliert, der Rückstand mit 250 ml Wasser verdünnt und der ausgefallene Niederschlag abgesaugt. Nach Trocknen im Vakuum wurden 13,8 g N-Butyl-N-(1,1-dioxo-2,3-dihydro-1H-benzo[b]thiophen-3-yl)methansulfonamid erhalten; F.p. 171 - 173°C.

50

55

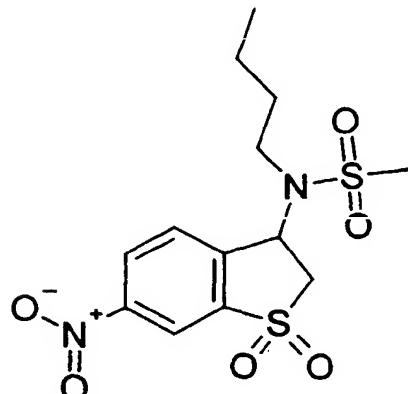
Beispiel 6: N-Butyl-N-(6-nitro-1,1-dioxo-2,3-dihydro-1H-benzo[b]thiophen-3-yl)-methansulfonamid

5

10

15

20

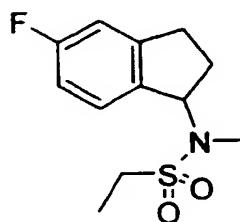


Beispiel 7: 5-Fluor-1-(N-methyl-N-methylsulfonyl)amino-indan

30

35

40

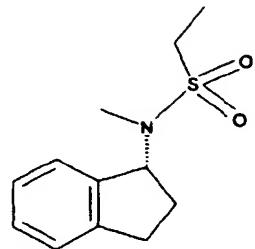


- a) 4,5 g (30 mmol) 5-Fluor-1-indanon wurden in 20 ml Pyridin und 20 ml Ethanol mit 2,3 g (33 mmol) Hydroxylamin-hydrochlorid 6 h auf 80°C erhitzt. Nach Abdestillieren der Lösungsmittel wurde der Rückstand mit Wasser verrührt und der ausgefallene Niederschlag abgesaugt und im Vakuum getrocknet. Man erhielt 4,8 g 5-Fluor-1-indanonoxim; F.p. 150 - 155°C.
- b) 1,6 g 5-Fluor-1-indanonoxim wurden in 30 ml Methanol mit Raney-Nickel als Katalysator bei Normaldruck und RT hydriert. Nach Abfiltrieren des Katalysators und Abziehen des Lösungsmittels wurde das Produkt durch Ausfällen mit etherischer Salzsäure als Hydrochlorid isoliert. Man erhielt 0,6 g 5-Fluor-1-indanylaminhydrochlorid; F.p. 245 - 247°C.
- c) 0,6 g 5-Fluor-1-indanylamin-hydrochlorid wurden analog Beispiel 2 a zu 0,6 g 5-Fluor-1-ethylsulfonylamino-indan umgesetzt.
- d) Aus 0,6 g 5-Fluor-1-ethylsulfonylamino-indan wurden analog Beispiel 2 b 0,42 g 5-Fluor-1-(N-methyl-N-methylsulfonyl)amino-indan als Öl erhalten.

EP 0 915 087 A2

Beispiel 8: R(+)-1-(N-Ethylsulfonyl-N-methyl)amino-indan

5



10

15

a) Aus 3 g R(-)-1-Aminoindan wurden analog Beispiel 2b 4,8 g R(+)-1-Ethylsulfonylaminoindan erhalten; F.p. 66 - 71°C, Drehwert +27,9°.

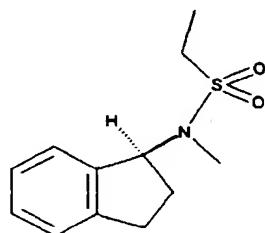
b) Aus 1,12 g R(+)-1-Ethylsulfonylaminoindan wurden analog Beispiel 2 b 0,87 g R(+)-1-(N-Ethylsulfonyl-N-methyl)amino-indan als Öl erhalten; Drehwert +15,9°.

Beispiel 9: S(-)-1-(N-Ethylsulfonyl-N-methyl)amino-indan

25

30

35



a) Aus 3 g S(+)-1-Aminoindan wurden analog Beispiel 2 b 5,1 g S(-)-1-Ethylsulfonylaminoindan erhalten; F.p. 64 - 68°C, Drehwert -29,5°.

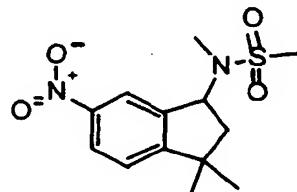
b) Aus 1,12 g S(-)-1-Ethylsulfonylaminoindan wurden analog Beispiel 2 b 0,89 g S(-)-1-(N-Ethylsulfonyl-N-methyl)amino-indan als Öl erhalten; Drehwert +15,9°.

Beispiel 10: 3,3-Dimethyl-6-nitro-1-(N-methyl-N-methylsulfonyl)amino-indan

45

50

55



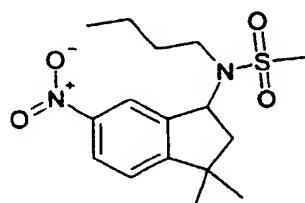
EP 0 915 087 A2

- a) Durch Reduktion von 3,3-Dimethyl-6-nitro-indan-1-on (Org. Prep. Proced. Int. 10; 1978; 123) mit Natriumcyanborhydrid in Gegenwart von Ammoniumacetat analog Beispiel 1 a wurde 1-Amino-3,3-dimethyl-6-nitro-indan erhalten.
b) Aus 1,5 g 1-Amino-3,3-dimethyl-6-nitro-indan wurden durch Umsetzung mit Methansulfonsäurechlorid analog Beispiel 1 b 1,5 g 3,3-Dimethyl-6-nitro-1-methylsulfonylamino-indan erhalten; F.p. 145 - 147°C.
c) Eine Lösung von 0,15 g (0,5 mmol) 3,3-Dimethyl-6-nitro-1-methylsulfonylaminoindan, 0,12 g (0,5 mmol) tert-Butylimino-tris(dimethylamino)phosphoran (Phosphazenhbase) und 0,08 g (0,55 mmol) Iodmethan in 4 ml DMF wurde über Nacht bei RT gerührt. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wurde der Rückstand in EE aufgenommen und 2mal mit Wasser gewaschen. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat und Einengen erhielt man 0,15 g 3,3-Dimethyl-6-nitro-1-(N-methyl-N-methylsulfonyl)amino-indan; F.p. 180 - 182°C.

10

Beispiel 11: 3,3-Dimethyl-6-nitro-1-(N-butyl-N-methylsulfonyl)amino-indan

15



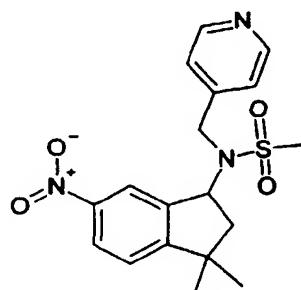
20

[0067] Die Verbindung wurde erhalten durch Alkylierung von 3,3-Dimethyl-6-nitro-1-methylsulfonylamino-indan mit 1-Iodbutan analog Beispiel 10c. F.p. 110 - 112°C.

25

Beispiel 12: 3,3-Dimethyl-6-nitro-1-[N-(4-pyridylmethyl)-N-methylsulfonyl]aminoindan

30



35

40

[0068] Die Verbindung wurde erhalten durch Alkylierung von 3,3-Dimethyl-6-nitro-1-methylsulfonylamino-indan mit 4-Pyridylmethylchlorid-hydrochlorid analog Beispiel 10c, wobei jedoch die doppelte molare Menge an Phosphazenhbase eingesetzt wurde.

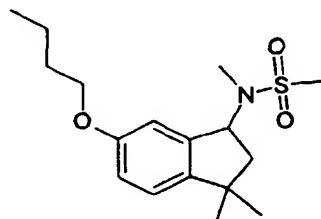
50

55

Beispiel 13: 6-Butoxy-3,3-dimethyl-1-(N-methyl-N-methylsulfonyl)amino-indan

5

10



15

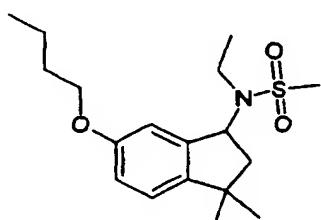
- a) Zu einer Lösung von 5,6 g (0,19 mol) 80% Natriumhydrid in 250 ml DMF wurde unter Stickstoff eine Lösung von 28,5 g (0,16 mol) 6-Hydroxy-3,3-dimethyl-indan-1-on (J. Org. Chem. 19; 1954; 305) in 200 ml DMF zugetropft. Nach 1 h bei RT wurden 30,4 g (0,17 mol) 1-Iodbutan zugegeben und es wurde 2 h bei RT gerührt. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels im Vakuum wurde der Rückstand in EE und Wasser aufgenommen und die organische Phase wurde nacheinander mit verd. Salzsäure und verd. Natronlauge gewaschen. Man erhielt 31,3 g 6-Butoxy-3,3-dimethyl-indan-1-on.
- b) Eine Lösung von 1,0 g (4,3 mmol) 6-Butoxy-3,3-dimethyl-indan-1-on, 1,9 g (30 mmol) Natriumcyanborhydrid und 3,3 g (43 mmol) Ammoniumacetat in 30 ml Methanol wurde 5 h auf 60°C erhitzt. Nach Zugabe von etwas Wasser wurde das Methanol im Vakuum abgezogen und der Rückstand mit EE und Salzsäure versetzt. Die saure wässrige Phase wurde abgetrennt, mit Natronlauge alkalisch gestellt und mit EE extrahiert. Man erhielt 0,4 g 1-Amino-6-butoxy-3,3-dimethyl-indan.
- c) Aus 2,0 g 1-Amino-6-butoxy-3,3-dimethyl-indan wurden analog Beispiel 1 b 2,1 g 6-Butoxy-3,3-dimethyl-1-methylsulfonylamino-indan erhalten.
- d) Durch Alkylierung von 0,5 g 6-Butoxy-3,3-dimethyl-1-methylsulfonylamino-indan mit Iodmethan analog Beispiel 1c wurden 0,5 g 6-Butoxy-3,3-dimethyl-1-(N-methyl-N-methylsulfonyl)amino-indan als Öl erhalten.

Beispiel 14: 6-Butoxy-3,3-dimethyl-1-(N-ethyl-N-methylsulfonyl)amino-indan

35

40

45



[0069] Die Verbindung wurde erhalten als Öl durch Alkylierung von 6-Butoxy-3,3-dimethyl-1-methylsulfonylamino-indan (Beispiel 13c) mit Iodethan analog Beispiel 1 c. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ [ppm]=1.0 (t, 3H), 1.2 (s, 3H), 1.2 (t, 3H), 1.4 (s, 3H), 1.3-1.8 (m, 4H), 1.9 (dd, 1H), 2.25 (dd, 1H), 3.0 (s, 3H), 3.1 (m, 2H), 3.95 (t, 2H), 5.45 (dd, 1H), 6.8 (m, 2H), 7.05 (d, 1H).

Pharmakologische Untersuchungen

[0070] IsK-Kanäle aus Mensch, Ratte oder Meerschweinchen wurden in Xenopus-Oozyten exprimiert. Hierfür wurden zuerst Oozyten aus Xenopus Laevis isoliert und defollikuliert. Anschließend wurde in diese Oozyten *in vitro* synthetisierte IsK-kodierende RNA injiziert. Nach 2 - 8 Tagen IsK-Proteinexpression wurden an den Oozyten mit der Zwei-Mikroelektroden Voltage-Clamp Technik IsK-Ströme gemessen. Die IsK-Kanäle wurden hierbei in der Regel mit 15 s

dauernden Spannungssprüngen auf -10 mV aktiviert. Das Bad wurde mit einer Lösung der nachfolgenden Zusammensetzung durchspült: NaCl 96 mM, KCl 2 mM, CaCl₂ 1,8 mM, MgCl₂ 1 mM, HEPES 5 mM (titriert mit NaOH auf pH 7,5). Diese Experimente wurden bei Raumtemperatur durchgeführt. Zur Datenerhebung und Analyse wurden eingesetzt: Geneclamp Verstärker (Axon Instruments, Foster City, USA) und MacLab D/A-Umwandler und Software (ADInstruments, Castle Hill, Australia). Die erfindungsgemäßen Substanzen wurden getestet, indem sie in unterschiedlichen Konzentrationen der Badlösung zugefügt wurden. Die Effekte der Substanzen wurden als prozentuale Inhibition des IsK-Kontrollstromes berechnet, der erhalten wurde, wenn der Lösung keine Substanz zugesetzt wurde. Die Daten wurden anschließend mit der Hill-Gleichung extrapoliert, um die Hemmkonzentrationen IC₅₀ für die jeweiligen Substanzen zu bestimmen.

10

Literatur:

- [0071] A.E. Busch, H.-G. Kopp, S. Waldegger, I. Samarzija, H. Süßbrich, G. Raber, K. Kunzeimann, J. P. Ruppertsberg und F. Lang; "Inhibition of both exogenously expressed IsK and endogenous K⁺ channels in Xenopus oocytes by isosorbiddinitrate"; J. Physiol. 491 (1995), 735 - 741;
- T. Takumi, H. Ohkubo und S. Nakanishi; "Cloning of a membrane protein that induces a slow voltage-gated potassium current"; Science 242 (1989), 1042 - 1045; M.D. Varnum, A.E. Busch, C.T. Bond, J. Maylie und J.P. Adelman; "The minK channel underlies the cardiac potassium current and mediates species-specific responses to protein kinase"; C. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90 (1993), 11528 - 11532.
- [0072] Auf die beschriebene Weise unter Verwendung des humanen IsK-Proteins wurden für die erfindungsgemäßen Verbindungen folgende IC₅₀-Werte bestimmt:

25

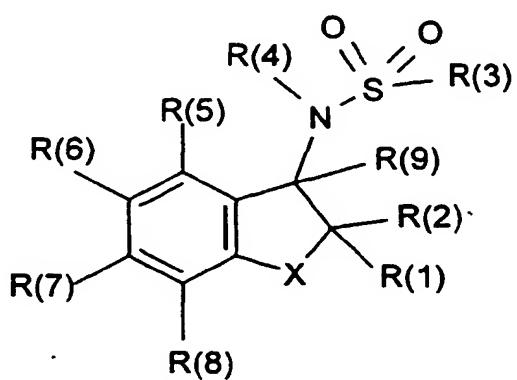
	Verbindung	IC ₅₀ [μM]
	Beispiel 2	ca. 15
	Beispiel 3	<10
	Beispiel 5	>10
30	Beispiel 11	2,7
	Beispiel 12	ca. 2
	Beispiel 13	1,2
35	Beispiel 14	0,44

35

Patentansprüche

40 1. Verbindungen der Formel I,

45



50

55

worin bedeuten:

EP 0 915 087 A2

R(1) und R(2)

unabhängig voneinander Wasserstoff, CF₃, Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen;

5

oder

R(2) und R(9)

gemeinsam eine Bindung;

10

oder R(2)

-OR(10a), wenn X -CR(22)R(23)- bedeutet;

R(10a) Wasserstoff, Acetyl oder Alkyl mit 1, 2 oder 3 C-Atomen;

15

R(3) R(10b)-C_nH_{2n}-NR(11)- oder R(10b)-C_nH_{2n}-,

wobei eine CH₂-Gruppe in den Gruppen C_nH_{2n} ersetzt sein kann durch -O-, -CO-, -S-, -SO-, -SO₂- oder -NR(12a)-;

R(12a) Wasserstoff, Methyl oder Ethyl;

20

R(10b) Methyl, Cycloalkyl mit 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen, CF₃, C₂F₅ oder C₃F₇;

n Null, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 oder 10;

R(11) Wasserstoff oder Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen;

oder

R(10b) und R(11)

25

gemeinsam eine Bindung, sofern n größer als 2 ist;

oder

R(3) gemeinsam mit R(4)

30

eine Alkylenkette mit 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen,

wobei eine CH₂-Gruppe der Alkylenkette durch -O-, -CO-, -S-, -SO-, -SO₂- oder -NR(12a)- ersetzt sein kann;

35

R(12a) Wasserstoff, Methyl oder Ethyl;

R(4) R(13)-C_rH_{2r},

40

wobei eine CH₂-Gruppe der Gruppe C_rH_{2r} ersetzt sein kann durch -O-, -CH=CH-, -C=C-, -CO-, -CO-O-, -O-CO-, -S-, -SO-, -SO₂-,-NR(14)- oder -CONR(14)-;

R(14) Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2 oder 3 C-Atomen,

45

-C_yH_{2y}-OR(12b), -C_yH_{2y}-NR(12b)₂;

R(12b) Wasserstoff, Methyl oder Ethyl;

y 2 oder 3;

50

R(13) CH₃, CF₃, C₂F₅, C₃F₇, Cycloalkyl mit 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen, -NR(15)R(16), -CONR(15)R(16), -OR(17), -COOR(17), Phenyl oder ein N-haltiger Heterocyclus mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9 C-Atomen,

wobei Phenyl und der N-haltige Heterocyclus unsubstituiert sind oder substituiert mit 1 oder 2 Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, CF₃, NO₂, CN, NH₂, OH, Methyl, Ethyl, Methoxy, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;

55

R(15) und R(16)

unabhängig voneinander Wasserstoff oder Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen;

oder

R(15) und R(16)

5 gemeinsam eine Kette von 4 oder 5 Methylengruppen, von denen eine CH₂-Gruppe durch -O-, -S-, -NH-, -N(CH₃)- oder -N(Benzyl)- ersetzt sein kann;

R(17) Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2 oder 3 C-Atomen, -C₂H_{2z}OR(12c);

10 R(12c) Wasserstoff, Methyl oder Ethyl;
z 2 oder 3;

r Null, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 oder 20;

15 R(5), R(6), R(7) und R(8)

unabhängig voneinander Wasserstoff, F, Cl, Br, I, Alkyl mit 1, 2, 3, 4 oder 5 C-Atomen, Cycloalkyl mit 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen, -CN, -CF₃, -C₂F₅, -C₃F₇, -N₃, -NO₂, -Y-C₈H_{2s}-R(18), Phenyl, Thienyl, Furyl oder ein N-haltiger Heterocyclus mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9 C-Atomen,

20 wobei Phenyl, Thienyl, Furyl und der N-haltige Heterocyclus unsubstituiert sind oder substituiert mit 1 oder 2 Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, CF₃, NO₂, CN, NH₂, OH, Methyl, Ethyl, Methoxy, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;

25 Y -O-, -CO-, -CO-O-, -O-CO-, -S-, -SO-, -SO₂-, O-SO₂-, -SO₂NR(10c)-oder -CONR(10c)-, wobei die Verknüpfung mit dem Grundgerüst jeweils über das links stehende Atom erfolgt:

R(10c) Wasserstoff oder Alkyl mit 1, 2 oder 3 C-Atomen;

30 s Null, 1, 2, 3, 4, 5 oder 6;

R(18) Wasserstoff, Methyl, CF₃, C₂F₅, C₃F₇, Cycloalkyl mit 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen, -OR(21), -COOR(21), -NR(15a)R(16a), - CONR(15a)R(16a), Phenyl oder ein N-haltiger Heterocyclus mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9 C-Atomen,

35 wobei Phenyl und der N-haltige Heterocyclus unsubstituiert sind oder substituiert mit 1 oder 2 Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, CF₃, NO₂, CN, NH₂, OH, Methyl, Ethyl, Methoxy, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;

R(15a) und R(16a)

40 unabhängig voneinander Wasserstoff oder Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen;

oder

R(15a) und R(16a)

45 gemeinsam eine Kette von 4 oder 5 Methylengruppen, von denen eine CH₂-Gruppe durch -O-, -S-, -NH-, -N(CH₃)- oder -N(Benzyl)- ersetzt sein kann;

R(21) Wasserstoff oder Alkyl mit 1, 2 oder 3 C-Atomen;

50 R(9) Wasserstoff oder gemeinsam mit R(2) eine Bindung;
X -CR(22)R(23)-, -O-, -NR(24)-, -S-, -SO-, -SO₂;

R(22) und R(23)

55 unabhängig voneinander Wasserstoff, CF₃, Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen;

R(24) Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen oder Phenyl.

EP 0 915 087 A2

das unsubstituiert ist oder substituiert mit 1 oder 2 Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, CF₃, NO₂, CN, NH₂, OH, Methyl, Ethyl, Methoxy, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;

5 sowie ihre physiologisch verträglichen Salze.

2. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, in der bedeuten:

10 R(1) Wasserstoff;

R(2) Wasserstoff oder -OR(10a);

R(10a) Wasserstoff, Acetyl oder Alkyl mit 1, 2 oder 3 C-Atomen;

15 oder

R(2) und R(9)

gemeinsam eine Bindung;

20 R(3) R(10b)-C_nH_{2n}-NR(11)- oder R(10b)-C_nH_{2n}-,

wobei eine CH₂-Gruppe in den Gruppen C_nH_{2n} ersetzt sein kann durch -O-, -CO-, -S-, -SO-, -SO₂- oder -NR(12a)-;

R(12a) Wasserstoff, Methyl oder Ethyl;

R(10b) Methyl, Cycloalkyl mit 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen, CF₃, C₂F₅ oder C₃F₇;

25 n Null, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 oder 10;

R(11) Wasserstoff oder Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen;

oder

R(10b) und R(11)

30 gemeinsam eine Bindung, sofern n größer als 2 ist;

oder

R(3) gemeinsam mit R(4)

35 eine Alkylenkette mit 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen,

wobei eine CH₂-Gruppe der Alkylenkette durch -O-, -CO-, -S-, -SO-, -SO₂- oder -NR(12a)- ersetzt sein kann;

R(12a) Wasserstoff, Methyl oder Ethyl;

40 R(4) R(13)-C_rH_{2r},

wobei eine CH₂-Gruppe der Gruppe C_rH_{2r} ersetzt sein kann durch -O-, -CH=CH-, -C=C-, -CO-, -CO-O-, -O-CO-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR(14)- oder -CONR(14)-;

45 R(14) Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2 oder 3 C-Atomen,

-C_yH_{2y}-OR(12b), -C_yH_{2y}-NR(12b)₂;

R(12b) Wasserstoff, Methyl oder Ethyl;

50 y 2 oder 3;

R(13) CH₃, CF₃, C₂F₅, C₃F₇, Cycloalkyl mit 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen, -NR(15)R(16), -CONR(15)R(16), -OR(17), -COOR(17), Phenyl oder ein N-haltiger Heterocyclus mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9 C-Atomen.

55 wobei Phenyl und der N-haltige Heterocyclus unsubstituiert sind oder substituiert mit 1 oder 2 Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, CF₃, NO₂, CN, NH₂, OH, Methyl, Ethyl, Methoxy, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;

R(15) und R(16)

unabhängig voneinander Wasserstoff oder Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen;

oder

R(15) und R(16)

gemeinsam eine Kette von 4 oder 5 Methylengruppen, von denen eine CH₂-Gruppe durch -O-, -S-, -NH-, -N(CH₃)- oder -N(Benzyl)- ersetzt sein kann;

10

R(17) Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2 oder 3 C-Atomen, -C_zH_{2z}OR(12c);

R(12c) Wasserstoff, Methyl oder Ethyl;
z 2 oder 3;

15

r Null, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 oder 20;

R(5), R(6), R(7) und R(8)

20

unabhängig voneinander Wasserstoff, F, Cl, Br, I, Alkyl mit 1, 2, 3, 4 oder 5 C-Atomen, Cycloalkyl mit 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen, -CN, -CF₃, -C₂F₅, -C₃F₇, -N₃, -NO₂, -Y-C_sH_{2s}-R(18), Phenyl, Thienyl, Furyl oder ein N-haltiger Heterocyclus mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9 C-Atomen,

25

wobei Phenyl, Thienyl, Furyl und der N-haltige Heterocyclus unsubstituiert sind oder substituiert mit 1 oder 2 Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, CF₃, NO₂, CN, NH₂, OH, Methyl, Ethyl, Methoxy, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;

Y -O-, -CO-, -CO-O-, -O-CO-, -S-, -SO-, -SO₂-, -O-SO₂-, -SO₂NR(10c) oder -CONR(10c)-, wobei die Verknüpfung mit dem Grundgerüst jeweils über das links stehende Atom erfolgt;

30

R(10c) Wasserstoff oder Alkyl mit 1, 2 oder 3 C-Atomen;

s Null, 1, 2, 3, 4, 5 oder 6;

35

R(18) Wasserstoff, Methyl, CF₃, C₂F₅, C₃F₇, Cycloalkyl mit 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen, -OR(21), -COOR(21), -NR(15a)R(16a), -CONR(15a)R(16a), Phenyl oder ein N-haltiger Heterocyclus mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9 C-Atomen,

40

wobei Phenyl und der N-haltige Heterocyclus unsubstituiert sind oder substituiert mit 1 oder 2 Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, CF₃, NO₂, CN, NH₂, OH, Methyl, Ethyl, Methoxy, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino; R(15a) und R(16a)

unabhängig voneinander Wasserstoff oder Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen;

45

oder

R(15a) und R(16a)

50

gemeinsam eine Kette von 4 oder 5 Methylengruppen, von denen eine CH₂-Gruppe durch -O-, -S-, -NH-, -N(CH₃)- oder -N(Benzyl)- ersetzt sein kann;

R(21) Wasserstoff oder Alkyl mit 1, 2 oder 3 C-Atomen;

55

R(9) Wasserstoff oder gemeinsam mit R(2) eine Bindung;

X -CR(22)R(23)-;

R(22) und R(23)

EP 0 915 087 A2

unabhängig voneinander Wasserstoff, CF₃, Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen,
sowie ihre physiologisch verträglichen Salze.

5 3. Verbindungen der Formel I nach Ansprüchen 1 oder 2, in der bedeuten:

R(1) Wasserstoff;
R(2) Wasserstoff oder -OR(10a);

10 R(10a) Wasserstoff, Acetyl oder Alkyl mit 1, 2 oder 3 C-Atomen;

oder

R(2) und R(9)

15 gemeinsam eine Bindung;

R(3) R(10b)-C_nH_{2n}-;

20 R(10b) Methyl, Cycloalkyl mit 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, CF₃, C₂F₅ oder C₃F₇;
n Null, 1, 2, 3, 4 oder 5;

R(4) R(13)-C_rH_{2r},

25 wobei eine CH₂-Gruppe der Gruppe C_rH_{2r} ersetzt sein kann durch -O-, -CO-, -CO-O-, -O-CO-, -NR(14)-
oder -CONR(14)-;

R(14) Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2 oder 3 C-Atomen,

-C_yH_{2y}-OR(12b), -C_yH_{2y}-NR(12b)₂;
30 R(12b) Wasserstoff, Methyl oder Ethyl;
y 2 oder 3;

R(13) CH₃, CF₃, C₂F₅, C₃F₇, Cycloalkyl mit 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, -NR(15)R(16), -CONR(15)R(16), -
OR(17), -COOR(17), Phenyl oder ein N-haltiger Heterocyclus mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9 C-Atomen,

35 wobei Phenyl und der N-haltige Heterocyclus unsubstituiert sind oder substituiert mit 1 oder 2 Substi-
tuenten, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, CF₃, NO₂, CN, NH₂, OH, Methyl, Ethyl,
Methoxy, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;
R(15) und R(16)

40 unabhängig voneinander Wasserstoff oder Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen;

oder

R(15) und R(16)

45 gemeinsam eine Kette von 4 oder 5 Methylengruppen, von denen eine CH₂-Gruppe durch -O-, -
S-, -NH-, -N(CH₃)- oder -N(Benzyl)- ersetzt sein kann;

R(17) Wasserstoff oder Alkyl mit 1, 2 oder 3 C-Atomen;

50 r Null, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 oder 10;

R(5), R(6), R(7) und R(8)

55 unabhängig voneinander Wasserstoff, F, Cl, Br, Alkyl mit 1, 2, 3, 4 oder 5 C-Atomen, Cycloalkyl mit 3, 4, 5
oder 6 C-Atomen, -CN, -CF₃, -C₂F₅, -C₃F₇, -NO₂, -Y-C₆H_{2s}-R(18), Phenyl, Thienyl, Furyl oder ein N-halti-
ger Heterocyclus mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9 C-Atomen,

wobei Phenyl, Thienyl, Furyl und der N-haltige Heterocyclus unsubstituiert sind oder substituiert mit 1

oder 2 Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, CF₃, NO₂, CN, NH₂, OH, Methyl, Ethyl, Methoxy, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;

Y -O-, -CO-, -CO-O-, -O-CO-, -S-, -SO-, -SO₂-;

5 s Null, 1, 2, 3, 4, 5 oder 6;

R(18) Wasserstoff, Methyl, CF₃, C₂F₅, C₃F₇, Cycloalkyl mit 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, -OR(21), -COOR(21),

-NR(15a)R(16a), -CONR(15a)R(16a), Phenyl oder ein N-haltiger Heterocyclus mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9 C-Atomen,

10 wobei Phenyl und der N-haltige Heterocyclus unsubstituiert sind oder substituiert mit 1 oder 2 Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, CF₃, NO₂, CN, NH₂, OH, Methyl, Ethyl, Methoxy, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;

R(15a) und R(16a)

15 unabhängig voneinander Wasserstoff oder Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen;

oder

R(15a) und R(16a)

20 gemeinsam eine Kette von 4 oder 5 Methylengruppen, von denen eine CH₂-Gruppe durch -O-, -S-, -NH-, -N(CH₃)- oder -N(Benzyl)- ersetzt sein kann;

R(21) Alkyl mit 1, 2 oder 3 C-Atomen;

25 R(9) Wasserstoff oder gemeinsam mit R(2) eine Bindung;

X -CR(22)R(23)-;

R(22) und R(23)

30 unabhängig voneinander Wasserstoff, CF₃, Alkyl mit 1, 2 oder 3 C-Atomen,

sowie ihre physiologisch verträglichen Salze.

4. Verbindungen der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, in der bedeuten:

35 R(1) Wasserstoff;

R(2) Wasserstoff oder -OR(10a);

40 R(10a) Wasserstoff oder Methyl;

oder

R(2) und R(9)

45 gemeinsam eine Bindung;

R(3) R(10b)-C_nH_{2n-1},

50 R(10b) Methyl;
n Null, 1 oder 2;

R(4) R(13)-C_rH_{2r},

55 wobei eine CH₂-Gruppe der Gruppe C_rH_{2r} ersetzt sein kann durch -O-, -CO-O-, oder -CONR(14)-;

R(14) Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2 oder 3 C-Atomen,

EP 0 915 087 A2

-C_yH_{2y}-OR(12b);
R(12b) Wasserstoff, Methyl oder Ethyl;
y 2 oder 3;

5 R(13) CH₃, CF₃ oder ein N-haltiger Heterocyclus mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9 C-Atomen,

wobei der N-haltige Heterocyclus unsubstituiert ist oder substituiert mit 1 oder 2 Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, CF₃, NO₂, CN, Methyl oder Methoxy;

10 r Null, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8;

R(5), R(7) und R(8)

Wasserstoff;

15 R(6) Wasserstoff, F, Cl, Br, Alkyl mit 1, 2, 3, 4 oder 5 C-Atomen, Cycloalkyl mit 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, -CN, -CF₃, -C₂F₅, -C₃F₇, -NO₂, -Y-C_sH_{2s}-R(18), Phenyl oder ein N-haltiger Heterocyclus mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9 C-Atomen,

20 wobei Phenyl und der N-haltige Heterocyclus unsubstituiert sind oder substituiert mit 1 oder 2 Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, CF₃, NO₂, CN, Methyl und Methoxy;

Y -O-;

s 1, 2, 3, 4, 5 oder 6;

25 R(18) Wasserstoff, CF₃, -OR(21), Phenyl oder ein N-haltiger Heterocyclus mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9 C-Atomen,

wobei Phenyl und der N-haltige Heterocyclus unsubstituiert sind oder substituiert mit 1 oder 2 Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, CF₃, NO₂, CN, Methyl und Methoxy;

R(21) Alkyl mit 1, 2 oder 3 C-Atomen;

30 R(9) Wasserstoff oder gemeinsam mit R(2) eine Bindung;

X -CR(22)R(23)-;

35 R(22) und R(23)

unabhängig voneinander CF₃ oder Methyl,

sowie ihre physiologisch verträglichen Salze.

40 5. Verbindungen der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4, in der bedeuten:

R(1) Wasserstoff;
R(2) Wasserstoff;
45 R(3) Methyl oder Ethyl;
R(4) R(13)-C_rH_{2r},

wobei eine CH₂-Gruppe der Gruppe C_rH_{2r} ersetzt sein kann durch -O-;

R(13) CH₃ oder CF₃;

50 r Null, 1, 2, 3, 4, 5 oder 6;

R(5), R(7) und R(8)

Wasserstoff;

55 R(6) F, Cl, Br, Alkyl mit 1, 2, 3, 4 oder 5 C-Atomen, -CN, -CF₃, -NO₂, -Y-C_sH_{2s}-R(18) oder Phenyl

das unsubstituiert ist oder substituiert mit 1 oder 2 Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe bestehend

EP 0 915 087 A2

aus F, Cl, Br, CF₃, NO₂, CN, Methyl und Methoxy;

Y -O-;

s 1, 2, 3, 4, 5 oder 6;

R(18) Wasserstoff, CF₃ oder Phenyl,

5

das unsubstituiert ist oder substituiert mit 1 oder 2 Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, CF₃, NO₂, CN, Methyl und Methoxy;

10

R(9) Wasserstoff;

X -CR(22)R(23)-;

R(22) und R(23)

Methyl,

15

sowie ihre physiologisch verträglichen Salze.

6. Verbindungen der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4, in der bedeuten:

20

R(1) Wasserstoff;

R(2) OH;

R(3) Methyl oder Ethyl;

R(4) R(13)-C_rH_{2r},

25

wobei eine CH₂-Gruppe der Gruppe C_rH_{2r} ersetzt sein kann durch -O-;

R(13) CH₃ oder CF₃;

r Null, 1, 2, 3, 4, 5 oder 6;

30

R(5), R(7) und R(8)

Wasserstoff;

R(6) F, Cl, Br, Alkyl mit 1, 2, 3, 4 oder 5 C-Atomen, -CN, -CF₃, -NO₂, -Y-C_sH_{2s}-R(18) oder Phenyl

35

das unsubstituiert ist oder substituiert mit 1 oder 2 Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, CF₃, NO₂, CN, Methyl und Methoxy;

Y -O-;

s 1, 2, 3, 4, 5 oder 6;

R(18) Wasserstoff, CF₃ oder Phenyl,

40

das unsubstituiert ist oder substituiert mit 1 oder 2 Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, CF₃, NO₂, CN, Methyl und Methoxy;

45

R(9) Wasserstoff;

X -CR(22)R(23)-;

R(22) und R(23)

Methyl,

50

sowie ihre physiologisch verträglichen Salze.

7. Verbindungen der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4, in der bedeuten:

55

R(1) Wasserstoff;

R(2) gemeinsam mit R(9) eine Bindung;

R(3) Methyl oder Ethyl;

R(4) R(13)-C_rH_{2r},

wobei eine CH₂-Gruppe der Gruppe C_rH_{2r} ersetzt sein kann durch -O-;
R(13) CH₃ oder CF₃;
r Null, 1, 2, 3, 4, 5 oder 6;

5 R(5), R(7) und R(8)

Wasserstoff;

10 R(6) F, Cl, Br, Alkyl mit 1, 2, 3, 4 oder 5 C-Atomen, -CN, -CF₃, -NO₂, -Y-C_sH_{2s}-R(18) oder Phenyl

15 das unsubstituiert ist oder substituiert mit 1 oder 2 Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, CF₃, NO₂, CN, Methyl und Methoxy;

Y -O-;

s 1, 2, 3, 4, 5 oder 6;

15 R(18) Wasserstoff, CF₃ oder Phenyl,

das unsubstituiert ist oder substituiert mit 1 oder 2 Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, CF₃, NO₂, CN, Methyl und Methoxy;

20 X -CR(22)R(23)-;

R(22) und R(23)

Methyl,

25 sowie ihre physiologisch verträglichen Salze.

8. Verbindungen der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7 und ihre physiologisch verträglichen Salze zur Anwendung als Arzneimittel.
- 30 9. Pharmazeutische Zubereitung, enthaltend eine wirksame Menge mindestens einer Verbindung der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7 und/oder eines physiologisch verträglichen Salzes davon als Wirkstoff, zusammen mit pharmazeutisch annehmbaren Träger- und Zusatzstoffen und gegebenenfalls noch einem oder mehreren anderen pharmakologischen Wirkstoffen.
- 35 10. Verwendung einer Verbindung der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7 und/oder eines physiologisch verträglichen Salzes davon zur Herstellung eines Medikaments mit K⁺-Kanal-blockierender Wirkung zur Therapie und Prophylaxe von K⁺-Kanal medierten Krankheiten.
- 40 11. Verwendung einer Verbindung der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7 und/oder eines physiologisch verträglichen Salzes davon zur Herstellung eines Medikaments zum Inhibieren der Magensäuresekretion.
- 45 12. Verwendung einer Verbindung der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7 und/oder eines physiologisch verträglichen Salzes davon zur Herstellung eines Medikaments zur Therapie oder Prophylaxe von Ulcera des Magens oder des intestinalen Bereiches.
- 50 13. Verwendung einer Verbindung der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7 und/oder eines physiologisch verträglichen Salzes davon zur Herstellung eines Medikaments zur Therapie oder Prophylaxe der Refluxösophagitis.
- 55 14. Verwendung einer Verbindung der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7 und/oder eines physiologisch verträglichen Salzes davon zur Herstellung eines Medikaments zur Therapie oder Prophylaxe von Durchfallerkrankungen.
15. Verwendung einer Verbindung der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7 und/oder eines physiologisch verträglichen Salzes davon zur Herstellung eines Medikaments zur Therapie oder Prophylaxe aller Typen von Arrhythmien, einschließlich atrialer, ventrikulärer und supraventrikulärer Arrhythmien.

EP 0 915 087 A2

16. Verwendung einer Verbindung der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7 und/oder eines physiologisch verträglichen Salzes davon zur Herstellung eines Medikaments zur Therapie oder Prophylaxe von Herzrhythmusstörungen, die durch Aktionspotential-Verlängerung behoben werden können.
- 5 17. Verwendung einer Verbindung der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7 und/oder eines physiologisch verträglichen Salzes davon zur Herstellung eines Medikaments zur Therapie oder Prophylaxe von atrialer Fibrillation oder atrialem Flattern.
- 10 18. Verwendung einer Verbindung der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7 und/oder eines physiologisch verträglichen Salzes davon zur Herstellung eines Medikaments zur Therapie oder Prophylaxe von Reentry-Arrhythmien oder zur Verhinderung des plötzlichen Herztodes infolge von Kammerflimmern.
- 15 19. Verwendung einer Verbindung der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7 und/oder eines physiologisch verträglichen Salzes davon zur Herstellung eines Medikaments zur Therapie der Herzinsuffizienz.
- 20 20. Verwendung einer Verbindung der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 2 und/oder eines physiologisch verträglichen Salzes davon zum Herstellen eines Medikaments zum Inhibieren der stimulierten Magensäuresekretion, zur Therapie oder Prophylaxe von Ulcera des Magens oder des intestinalen Bereiches, der Refluxösophagitis, von Durchfallerkrankungen, zur Therapie oder Prophylaxe von Arrhythmien, einschließlich atrialer, ventrikulärer und supraventrikulärer Arrhythmien, atrialer Fibrillation und atrialem Flattern und von Reentry-Arrhythmien, oder zur Verhinderung des plötzlichen Herztodes infolge von Kammerflimmern.
- 25 21. Pharmazeutische Zubereitung, enthaltend eine wirksame Menge mindestens einer Verbindung der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6 und/oder eines physiologisch verträglichen Salzes davon sowie eines Beta-blockers als Wirkstoffe, zusammen mit pharmazeutisch annehmbaren Träger- und Zusatzstoffen.

30

35

40

45

50

55

THIS PAGE BLANK (USPTO)

THIS PAGE BLANK (USPTO)



(19)

Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets



(11)

EP 0 915 087 A3

(12)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(88) Veröffentlichungstag A3:
21.07.1999 Patentblatt 1999/29

(51) Int. Cl.⁶: C07C 311/07, C07D 333/66,
C07D 213/42, A61K 31/18,
A61K 31/38, A61K 31/44

(43) Veröffentlichungstag A2:
12.05.1999 Patentblatt 1999/19

(21) Anmeldenummer: 98120913.3

(22) Anmeldetag: 04.11.1998

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU
MC NL PT SE

Benannte Erstreckungsstaaten:
AL LT LV MK RO SI

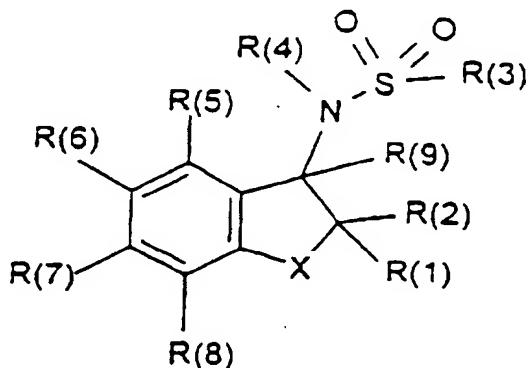
(30) Priorität: 10.11.1997 DE 19749453

(71) Anmelder:
Hoechst Marion Roussel Deutschland GmbH
65929 Frankfurt am Main (DE)

(72) Erfinder:
• Brendel, Joachim Dr.
61118 Bad Vilbel (DE)
• Gerlach, Uwe Dr.
65795 Hattersheim (DE)
• Lang, Hans Jochen Dr.
65719 Hofheim (DE)
• Weidmann, Klaus Dr.
61476 Kronberg (DE)

(54) Sulfonamid-substituierte anellierte 5-Ring-Verbindungen, ihre Verwendung als Medikament sowie sie enthaltende pharmazeutische Zubereitungen

(57) Verbindungen der Formel I



sind hervorragend wirksame Substanzen zum Herstellen von Medikamenten zur Prophylaxe und zur Therapie von Herz-Kreislauferkrankungen, insbesondere Arrhythmien, zur Behandlung von Ulcera des Magen-Darm-Bereichs oder zur Behandlung von Durchfallerkrankungen.

EP 0 915 087 A3



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung

EP 98 12 0913

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betritt Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int.Cl.6)
A	GB 2 135 999 A (OTSUKA PHARMACEUTICAL CO LTD) 12. September 1984 * Seite 1. Zeilen 5-14; Seite 2. Zeilen 5-25; Tabelle 6, Verbindung 54; claims 1, 35 *	1, 8, 9, 11, 12, 15, 20, 21	C07C311/07 C07D333/66 C07D213/42 A61K31/18 A61K31/38 A61K31/44
A	EP 0 253 321 A (DR. KARL THOMAE GMBH) 20. Januar 1988 * Ansprüche 1-9 *	1, 8, 9 -----	
RECHERCHIERTE SACHGEBiete (Int.Cl.6)			
C07C C07D			
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			
Recherchenort	Abschlußdatum der Recherche	Prüfer	
BERLIN	26. Mai 1999	Van Amsterdam, L	
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE			
X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet	T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze		
Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie	E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist		
A : technologischer Hintergrund	D : in der Anmeldung angeführtes Dokument		
O : nichtschriftliche Offenbarung	L : aus anderen Gründen angeführtes Dokument		
P : Zwischenliteratur	& : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument		

**ANHANG ZUM EUROPÄISCHEN RECHERCHENBERICHT
ÜBER DIE EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG NR.**

EP 98 12 0913

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten europäischen Recherchenbericht angeführten Patentdokumente angegeben.
 Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am
 Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

26-05-1999

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
GB 2135999	A	12-09-1984	JP 1704918 C JP 3072056 B JP 59161339 A JP 1760859 C JP 4047645 B JP 60081126 A JP 1760869 C JP 4047646 B JP 60142919 A CA 1245663 A CH 664359 A DE 3407842 A FR 2569183 A NL 8400711 A SE 464194 B SE 8401167 A US 4792628 A	27-10-1992 15-11-1991 12-09-1984 20-05-1993 04-08-1992 09-05-1985 20-05-1993 04-08-1992 29-07-1985 29-11-1988 29-02-1988 06-09-1984 21-02-1986 01-10-1984 18-03-1991 05-09-1984 20-12-1988
EP 253321	A	20-01-1988	DE 3623944 A AU 604030 B AU 7573387 A DD 264425 A DK 362787 A FI 873142 A JP 63023853 A PH 24712 A PT 85335 A, B US 4820705 A US 4929754 A	11-02-1988 06-12-1990 21-01-1988 01-02-1989 17-01-1988 17-01-1988 01-02-1988 01-10-1990 01-08-1987 11-04-1989 29-05-1990

EPO FORM P0461

Für nähere Einzelheiten zu diesem Anhang : siehe Amtsblatt des Europäischen Patentamts, Nr.12/82

THIS PAGE BLANK (USPTO)